

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1940

N°

THÈSE

444

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean DUCHATEL

Né le 25 Avril 1901 à Pontoise (S.-et-O.)

Considérations

sur

les accidents de la sulfamidothérapie

Président : TIFFENEAU, Professeur.

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince, VI^e

1940

RECEIVED OF PAYEE

44

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1940

N

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean DUCHATEL

Né le 25 Avril 1901 à Pontoise (S.-et-O.)

Considérations

sur

les accidents de la sulfamidothérapie

Président : TIFFENEAU, Professeur.

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince, VI^e

1940

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULANGER .. Chimie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROUET Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CACHERA Pathologie médicale.
 CORDIER Anatomie.
 COSTE Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.) .. Physique.
 DESOILLE Médecine légale.
 DIGONNET Obstétrique.
 DOGNON Physique.
 FEVRE Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 M^{me} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pathologique.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.

MM.

GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LENEGRE Pathologie médicale.
 M^{me} J. LEVY... Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHT Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAYE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER .. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.

MM.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.
 HUGNENIN ... Anatomie Pathologique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .		BASSET	Clinique chirurgicale
BRULE		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER ...	
CHEVALLIER...		de GAUDART	
DONZELOT	Clinique médicale.	d'ALLAINES..	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET..	
HUGUENIN		MOURE	
LAROCHE (G.)..		QUENU	
LIAN		FEY	
MOREAU			
PIEDELIEVRE..			
SEZARY			

MM.

ECALLE	Clinique obstétricale
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 novembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A LA MEMOIRE DE MA GRAND'MERE

A MA MERE

A MA CHERE FEMME

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A MES CHEFS

A MES CAMARADES DU 407° R. A. D. C. A.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. TIFFENEAU

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris
Professeur de Pharmacologie et de Matière Médicale
Membre de l'Académie de Médecine
Membre de l'Institut

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

A MONSIEUR J. TREFOUEL

Chef de Service à l'Institut Pasteur

*qui a bien voulu nous conseiller dans
ce travail, avec toute notre reconnais-
sance.*

I

INTRODUCTION

La récente utilisation des colorants amino-azoïques et de leurs dérivés en chimiothérapie antimicrobienne constitue un progrès thérapeutique incontestable. Devant des résultats « parfois miraculeux », la tentation était forte d'étendre chaque jour davantage les indications d'une médication jugée sans doute un peu hâtivement d'une complète inocuité. Car peu après l'introduction des sulfamides dans la pratique courante, étaient signalés des accidents de forme et de gravité variables.

On put alors redouter qu'après avoir été l'objet d'un engouement peut-être excessif, la sulfamidothérapie ne connut une disgrâce imméritée. Devant l'indiscutable valeur des résultats obtenus, mais aussi devant la multiplication des incidents et accidents, il n'est pas surprenant que de nombreux chercheurs aient tenté d'établir le bilan d'un traitement si prometteur.

Si, à notre tour, et bien que conscient de la modestie de notre apport, nous avons repris un problème thérapeutique tant de fois débattu, c'est que notre intention a été de l'envisager sous un angle quelque peu différent. En étudiant la fréquence et la nature des accidents de la sulfamidothérapie, nous avons cherché à atteindre un double but : d'une part, nous pensons qu'une meilleure

connaissance de ces accidents pourra parfois éviter leur apparition, toujours en atténuer la gravité. D'autre part, il se dégage des multiples observations publiées que ces complications ne sauraient être imputées uniquement à la toxicité des préparations utilisées, mais que d'autres facteurs peuvent également être mis en cause. L'étude minutieuse des conditions dans lesquelles les accidents se sont produits devrait donc permettre d'établir une discrimination étiologique, et, par voie de conséquence, de diminuer les chances de leur apparition.

Aussi, bien que consacrant une grande partie de notre travail aux manifestations cliniques des accidents de la sulfamidothérapie, c'est davantage du point de vue étiopathogénique que nous nous proposons d'envisager la question. Nous savons d'ailleurs que nous nous heurtons ici à un problème qui n'a pas encore trouvé sa solution définitive. Car une constatation paraît se dégager des observations publiées jusqu'alors : les accidents de la sulfamidothérapie, dont le mécanisme est généralement démontré, s'expliquent cependant mal dans la plupart des cas. On a cherché à mettre en cause la composition et la préparation du produit, sa posologie, la susceptibilité du malade, la nature de l'affection traitée, sans que ces arguments restent sans appel et soient valables pour tous les cas. Le problème ne peut donc encore être résolu que par des hypothèses.

Du point de vue pratique, il n'en reste pas moins que l'étude approfondie des accidents possibles permet d'établir avec plus de rigueur les contre-indications d'une thérapeutique qui, chaque jour, se révèle plus précieuse, mais sur laquelle des échecs renouvelés risqueraient à la longue de jeter le discrédit.

Afin de conserver à notre exposé le maximum de clarté, nous avons cru devoir adopter le plan de travail suivant :

Après un bref rappel des étapes de la chimiothérapie par les sulfamides, nous évoquerons les recherches plus spécialement consacrées aux complications observées au cours de cette thérapeutique. Sur la base d'observations publiées, nous essayerons d'établir leur fréquence relative, leur incidence, leur gravité et leur nature. De nombreux auteurs ont eu recours à une classification édifiée sur la gravité des symptômes observés. Ce plan nous semble présenter de grosses difficultés, une même manifestation pouvant revêtir un caractère bénin et transitoire, ou au contraire donner lieu à des accidents graves, voir mortels. Nous lui avons donc préféré une classification basée sur la localisation de troubles à un appareil ou organe, bien que la coexistence de divers symptômes nous ait parfois obligé à des redites.

C'est ainsi que nous envisagerons successivement les atteintes de l'appareil hématopoïétique, celles du système nerveux et musculaire, de l'appareil génito-urinaire, les atteintes cutanées et muqueuses, hépatobiliaires et digestives, enfin, les troubles cardio-vasculaires. Pour chaque appareil, notre plan reste le même : fréquence et incidence des accidents, manifestations cliniques, évolution et pronostic, enfin, essai d'interprétation étiopathogénique.

Basée sur des données concrètes, cette étude ne vise pas uniquement à une connaissance théorique de la forme, de la nature, de la fréquence et de la gravité des accidents de la sulfamidothérapie. Du rapproche-

ment et de la comparaison des conditions dans lesquelles ces accidents apparaissent, nous nous efforcerons de tirer quelques règles de conduite tendant à réduire les inconvénients d'une thérapeutique dont le maniement n'a peut-être pas encore atteint toute la souplesse désirable.

II

LES DEBUTS DE LA SULFAMIDOTHERAPIE ET L'HISTORIQUE DE SES ACCIDENTS

Les chimistes travaillaient depuis plus de vingt années dans la voie des colorants azoïques lorsque fut préparé, en 1932, par MIETSCH et KLARER, le chlorhydrate de sulfamidochrysoïdine, appelé également prontosil ou rubiazol.

Les travaux expérimentaux de DOMACK, en 1935, attirèrent l'attention des chercheurs sur le pouvoir anti-streptococcique de ces matières colorantes azoïques du groupe des sulfamides. Cette même année, M. et M^{me} TRÉFOUËL, M. BOVET, collaborateurs de M. FOURNEAU, et M. NITTI, collaborateur de M. SALIMBENI, publièrent d'abord conjointement, puis avec M. FOURNEAU, une série de notes dont la première avait trait à l'activité du p.-aminophénylsulfamide sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin. Dans cette première note, ces auteurs montrèrent que la fonction azoïque ne jouait pas un rôle essentiel dans l'activité thérapeutique du Prontosil; ils aboutirent à la conclusion que seule une des deux parties de la molécule, le p.-aminophénylsulfamide ou 1162 F, était la partie active et communiquait à la molécule entière ses propriétés thérapeutiques. Le p.-aminophénylsulfamide,

déjà préparé en 1904 par GELMO, fut donc expérimenté sous le n° 1162, et non seulement il se révéla plus actif que le prontosil sur les streptococcies expérimentales, mais son action antiseptique s'étend à un plus grand nombre de maladies.

Outre cette propriété qui s'est révélée plus tard comme très précieuse, le p.-aminophénylsulfamide diffuse avec une grande rapidité dans l'organisme, pénètre dans le liquide céphalo-rachidien, y exerce son pouvoir antiseptique. De là la révolution qui a été amenée par le 1162 F dans le traitement des méningites non tuberculeuses.

Les sulfamides que nous connaissons actuellement ont été obtenus par diverses modifications de la molécule. R.-L. MAYER, en remplaçant l'amine du 1162 F par le groupe nitré NO^2 , élevait à la fois l'activité et la toxicité du corps nitro-phényl-sulfamidé ainsi créé. Presque simultanément, BUTTLE en Angleterre, FOURNEAU et ses collaborateurs en France, préparaient les dérivés dits sulfonés.

A côté des nitro-phényl-sulfamides, assez toxiques et non utilisés, le clinicien dispose aujourd'hui de deux grandes classes de sulfamides :

1° *Les dérivés de la fonction aminée*, exemple les azoïques. Le type en est le *para-amino-benzène-sulfamide* ou 1162 F, appelé septoplax, néococcyll, lysococcine. C'est une poudre blanche, soluble dans l'eau à 0.85 % à 18°, utilisée par voie buccale sous forme de comprimés à 0 gr. 50.

On emploie également le *para-amino-benzène-sulfamidopyridine*, 693 M.B. (dagénan), qui est quatre fois

moins toxique que le produit précédent, et qui s'est révélé un antipneumococcique et un antigonococcique puissant.

Le *para-amino-benzène-acétyl-sulfamide*, préparé par VON KENNEL (albucid), est deux fois moins toxique que le 1162 F et est utilisé dans la blennorrhagie.

Enfin le *para-amino-phényl-sulfonyl-amino-phényl-diméthylsulfamide* (D.B. 90), préparé en Allemagne sous le nom d'uliron, paraît responsable d'accidents névritiques sur lesquels nous aurons à revenir;

2° *Les sulfones*. Ce sont des corps assez différents des préparations précédentes, puisqu'ils ne contiennent plus le groupe SO^2NH^2 . Nous en citerons trois :

Le *di-para-amino-phényl-sulfone*, ou 1358 F, très toxique;

Dérivé du précédent, le *di-para-acétyl-amino-phényl-sulfone*, ou 1399 F (rodilone), a une toxicité minime et peut être utilisé à des doses infinitésimales. Il s'est montré très actif vis-à-vis du streptocoque.

Enfin, le *di-para-phényl-amino-formyl-sulfone* (1423 F), plus toxique que le précédent, est également plus actif.

Primitivement considérés comme antistreptococciques spécifiques, les sulfamides trouvèrent bientôt leur indication en Angleterre et en Amérique, puis en France, dans d'autres infections microbiennes : staphylococcie, puis pneumococcie, méningococcie, colibacillose, enfin gonococcie.

A l'extension rapide de l'utilisation thérapeutique des sulfamides, correspond l'apparition des premiers accidents dans la littérature.

Il convient tout d'abord d'établir une distinction dont les cliniciens ne paraissent pas avoir tenu toujours compte : de toxicité très différente, les divers sulfamides ne sauraient être rendus responsables en bloc des complications observées. Pourtant, dans de nombreuses observations, la catégorie du produit utilisé n'est pas indiquée. C'est pourquoi il nous a été toujours difficile, parfois impossible, d'attribuer tel ordre de manifestation toxique à telle classe de sulfamides. En outre, lorsque des indications ont pu être obtenues dans ce sens, elles n'ont pas toujours permis d'établir une relation constante entre la préparation employée et les effets observés. Comme nous le verrons par la suite, nombreux sont les facteurs qui interviennent dans l'apparition des accidents sulfamidiques.

Si dès 1935 TZANCK publiait d'importants travaux sur les accidents de la chimiothérapie arsenicale, bismuthique, mercurielle, que nous aurons d'ailleurs à évoquer par la suite, c'est l'Anglais FROST qui, à notre connaissance, signala le premier, en février 1937, un cas de sulfhémoglobinémie au cours du traitement sulfamidique d'une streptococcie. Deux observations analogues sont ensuite données, toujours en Angleterre, par DISCOMBE et par PATON et EATON, tandis que les Français HANNS et MANGENEY décrivaient un cas de néphrite par rubiazol. Les Anglais BORST, YOUNG, ARCHER et DISCOMBE, JENNINGS, les Américains HARVEY et WENDEL, les Français TOURAINE et DUREL, publient, toujours en

1937, des observations d'agranulocytose, de méthémoglobulinémie et d'anémie hémolytique. Des accidents cutanés, dermatite exfoliatrice, éruption purpuriforme et scarlatiniforme, sont signalés par FRANK et UNSHELM, FRANK et SCHONBERG, MYERS, GOODMAN, tandis que BUCY décrit un cas de névrite optique et que TANT consacre une étude d'ensemble aux complications post-sulfamidothérapiques. En Angleterre encore paraissent d'intéressants travaux expérimentaux de HAGEMAN, de BARLOW, de HAWKING.

En septembre 1937 éclate aux Etats-Unis ce qu'on pourrait appeler le scandale de l'Elixir de sulfanilamide de Massengill, préparation sulfamidée qui coûta la vie à 61 personnes, mais qui, renseignements pris, ne devait sa toxicité qu'au diéthylène-glycol qui entrainait pour 72 % dans sa composition, et à l'usage imprudent que sa vente libre favorisait.

Mais l'alarme est donnée, et au cours de l'année suivante les observations cliniques, les recherches expérimentales, et même les études législatives, se multiplient au point que l'on peut estimer à une centaine les travaux publiés en 1938 sur les accidents dus aux sulfamides.

En France, JANET attire à plusieurs reprises l'attention sur les dangers des dérivés sulfoconjugués vendus librement et utilisés souvent sans ordonnance. Cet auteur réclame avec RADAIS que les mesures législatives appliquées aux produits toxiques soient étendues à cette catégorie de médicaments. MARTIN et DELAUNAY, LAVENANT, CORDONNIER, BARBELLION, RAVINA, tentent de préciser les indications, les avantages et les inconvé-

nients des sulfamides. Deux thèses, celle de GOULIAS et celle de GORDOWSKI, se consacrent la première à l'étude thérapeutique des organo-soufrés, la seconde au mode de résorption et d'élimination de ces produits. En un vaste travail statistique, DOUKAN nous apporte ses résultats et permet des conclusions sur lesquelles nous aurons à revenir. Enfin, DALIMIER, en soulignant la possibilité d'une intolérance acquise aux sulfamides, appelle l'attention sur le rôle du facteur *terrain* dans des réactions toxiques imputées jusqu'alors au produit et à sa posologie. Cette notion d'intolérance est reprise par MONTEL à l'occasion d'une observation.

WOLFF publie à Bruxelles un intéressant travail comparant *in vitro* et *in vivo* l'activité des organosoufrés. LOCKWOOD et ses collaborateurs en étudient le mécanisme d'action par une mise en parallèle du caractère de l'affection traitée et de l'efficacité du produit. Leurs compatriotes MARSHALL, CUTTING et EMERSON consacrent un important article à la toxicité des sulfamides.

Puis ce sont les observations isolées de WYMAN, qui note un hoquet post-sulfamidique, de NANDI, qui décrit une réaction articulaire pseudo-rhumatismale après administration de prontosil; de DOZZI, qui rapporte un cas d'altération transitoire du rythme cardiaque à la suite de l'ingestion d'une forte dose de sulfanilamide. BERG en Amérique, JANET et RESTOUEIX en France, attirent l'attention sur des cas de complications mortelles.

Puis c'est la longue liste des symptômes hématologiques, agranulocytose, hyperleucocytose, cyanose, anémie hémolytique, pouvant, dans certains cas, entraîner la mort, et qui inspirent d'intéressants travaux en France

à TOURAINE et BOUR, BARBEILLON et NICOLAIDIS, SOULIÉ et MORET, FERNET, DUREL et ses collaborateurs; en Allemagne, à STRASSER et SINGER. en Angleterre à JOHNSTON et à WOOD qui relate un cas d'anémie hémolytique mortelle; en Amérique enfin, à WOOD, ROSENBLUM, GREENTHAL, BIGLER, KRACKE, qui rapportent des cas d'anémie, à MULL et SMITH, KING et LESLIE, OTTENTBERG et FOX, qui étudient les états de cyanose consécutifs à l'ingestion de sulfamides; à ALPERT et FORBES, SCHWARTZ, qui signalent des agranulocytose, dont un cas fatal.

Des altération des muqueuses et des toxicodermies sont signalées en Allemagne par BRANKEL, en France par BLECHMANN et FRANÇOIS, bien que dans ce dernier cas l'administration simultanée d'arsenic pentavalent puisse être également mise en cause; en Angleterre par RIMINGTON, en Amérique par SCHLESINGER et par NOUN. Toute la complexe question de l'allergie et de la photosensibilisation est soulevée par les observations de BORDES et de ROGERS.

Un nouvel ordre d'accidents, à localisation hépatique, se fait jour avec les observations de GARVIN, de GERTLER, de SAPHIRSTEIN, de BANNICK et collaborateurs, de CLINE : atrophie jaune aiguë du foie, hépatite toxique, lésions du parenchyme rénal à la suite d'un traitement sulfamidique prolongé.

L'uliron, préparé en Allemagne, provoque d'assez fréquentes complications nerveuses : névrites et poly-névrites, signalées par HULLSTRUNG, HINZPETER, LEMKE, ORNSTEEN, van VALKENBURG, LILIENTHAL, GENNERICH, ENGELHARDT, WIGTON et JOHNSON, ALDER et MARKOFF, TIETZE. En France, SCHACHTER-NANCY consacre

une revue générale aux polynévrites sulfamidiques, tandis que les Américains HOGAN et MAC NAMARA rapportent un cas de psychose précipitée par les sulfamides.

Enfin, en France, est soulevé un problème nouveau : l'action des sulfamides sur la spermatogénèse. C'est à JAUBERT et MOTZ que l'on doit les premières recherches dans ce domaine. Ces auteurs publient, au début de 1938, un travail traitant de l'action inhibitrice de certains dérivés organiques du soufre sur la spermatogénèse de l'homme, question reprise expérimentalement par PALAZZOLI, NITTI et BOVET, LEVADITI et VAISMAN, DUREL et RATNER. BARBELLION et son élève TORRÈS-LÉON, PAUTRIER et WORINGER, VIGONI puis DUREL, arrivent à des conclusions identiques chez l'homme : action indéniable, mais éphémère.

Bien qu'aussi abondants qu'en 1938 les travaux parus au cours de l'année 1939 apportent, sur la question qui nous occupe, plus d'éléments quantitatifs, pourrait-on dire, permettant, il est vrai d'établir d'intéressantes statistiques et de contrôler un certain nombre de points déjà acquis, que de notions véritablement neuves sur la nature ou le mécanisme de phénomènes déjà bien étudiés.

Un problème nouveau est cependant posé à la suite de plusieurs cas d'anurie, d'hématurie et de lithiase urinaire : celui de l'action des sulfamides sur l'appareil urinaire. Si le cas d'anurie relaté par VERRIÈRE reste de valeur discutable, puisque le malade avait reçu un traitement mixte sulfamide-mercure, par contre les observations d'hématuries et de calculs rapportés par NISSEN, par SOUTHWORTH, par SNAPPER, RAVEL, GROSS, TSAO et

collaborateurs, restent entièrement imputables à la sulfamidothérapie en l'absence de toute autre médication à incriminer. RATHERY et ses collaborateurs nous rapportent un intéressant cas d'anurie et infarctus tubaire après injection de sulfamide; ULLAND un cas d'anurie par néphrite aiguë. MORADI consacre sa thèse à l'élimination des sulfamides et à leur action sur le rein.

L'abus des sulfamides peut également amener des complications de localisation oculaire, contracture de l'accommodation, rapportée par DEJEAN et ROUX, myopie transitoire décrite par SPELLBERG, par LAGRANGE et LAUDAT. D'autres complications nerveuses sont signalées en 1939, avec le cas de myélite rapporté par SANTO, d'encéphalomyélite, rapporté par l'Anglais FISHER, les polynévrites décrites par M^{me} RADERMECKER et par l'Allemand KRANZ, les deux observations de psychoses de PEARSON et BURNSTINE, enfin le syndrome neurologique simulant la sclérose latérale amyotrophique, et décrite par ROCH, MARTIN et NEESER.

Les complications hépatiques de la sulfamidothérapie sont évoquées dans la thèse d'AMIRIAN, tandis qu'un cas d'ictère avec profondes perturbations sanguines est relaté par MICHEL, PELLERAT et LUGAND; une observation de nécrose toxique du foie par FITZGIBBON et SILVER, une relation d'hépatite par BIEN et TUNG. Les éruptions cutanées sont étudiées en Amérique par LOVEMAN, par CLEVELAND; en Angleterre par DAVIS; en France par BARBIER et PIQUET. L'action des sulfamides sur la spermatogénèse de l'homme est reprise par LACASSAGNE et MASSIA, par les Américains HECKEL et HORI, tandis que FIGARELLA et STEFANAGGI, puis l'Italien ACCIVILE, re-

cherchent l'action des sulfoconjugués sur l'appareil génital féminin. MOURIQUAND signale une forme particulière de l'intoxication expérimentale par les sulfamidés : un syndrome scorbutiforme non encore décrit en clinique.

Quinze observations de complications hématologiques nous sont données en cette année 1939 : huit cas d'agranulocytose, dont cinq mortels; trois cas d'anémie hémolytique, dont un mortel; quatre cas de cyanose. MYHRE nous rapporte un cas d'agranulocytose, les Anglais PEARSON et CAMPBELL une cyanose et une agranulocytose mortelle; les Américains ANTOPOL et collaborateurs. KOLETSKY, rapportent trois cas d'anémie hémolytique aiguë, dont un mortel, BIGLER un cas de cyanose. SAILER. CORR, SHECKET, chacun une observation de granulocytopénie fatale. CUTTER un cas analogue mais à évolution favorable. En France, DUBOST et DUREL. GERMAIN et GAUTRON, étudient l'apparition de la cyanose au cours de la sulfamidothérapie. JANBON et collaborateurs un cas d'angine agranulocytaire suraiguë. TZANCK une observation d'agranulocytose mortelle après emploi de doses modérées de sulfamidopyridine; enfin. BÉNARD et MERKLEN décrivent un cas de septicémie pneumococcique mortelle au cours de laquelle le traitement sulfamidé à fortes doses avait coïncidé avec une déglobulisation massive.

La toxicité des sulfamides est enfin évoquée dans divers travaux généraux de cette même année 1939, Traité de Chimiothérapie de OESTERLIN, de LONG et BLISS, FINDLAY, gros article de BIGLER et HARALAMFIE, thèse de VINCENT, recherches de MOLITOR et ROBINSON, de

BUTTLE, de WAX, enfin revues d'ensemble de LEVENT et de MASSON.

En 1940, CARROL et PIKE ont déjà donné une intéressante observation d'anurie par concrétion, MACHELLA et HIGGINS des recherches expérimentales sur la numération globulaire au cours de la sulfamidothérapie.

Cette rapide revue de travaux nombreux autant que divers montre tout l'intérêt soulevé par les accidents sulfamidothérapiques. La plupart de ces observations ont le mérite de décrire très en détail des symptômes qui paraissent, à priori, fort éloignés les uns des autres, et qui, en fait, doivent relever d'une même cause, qu'il s'agisse d'une action toxique directe ou d'une réaction anormale de l'organisme. Mais rares sont les points communs qui, dans ces manifestations, permettent de saisir le mécanisme intime de ces phénomènes. C'est pourquoi nous tenterons, dans les chapitres qui vont suivre, de réaliser une sorte de synthèse des faits d'observation, afin de rapprocher, chaque fois qu'elles apparaîtront, les analogies susceptibles de servir de base à un essai d'interprétation pathogénique.

III

CONSIDERATIONS GENERALES SUR LA SULFAMIDOTHERAPIE. MODE D'ACTION, ADMINISTRATION, ABSORPTION, ELIMI- NATION DES SULFAMIDES. FREQUENCE ET GRAVITE DES ACCIDENTS.

Si l'unanimité s'est rapidement faite sur le pouvoir thérapeutique des sulfamides, le mécanisme de leur mode d'action, par contre, a suscité des hypothèses assez divergentes. BIGLER, CLIFTON et WERNER ont montré que les organo-soufrés n'agissent pas par leucocytose, tandis que CAMPBELL a mis en évidence, sous l'action de ces corps, une stimulation de la moelle osseuse avec augmentation des réticulocytes circulants.

Mais les théories les plus généralement admises sont fondées à la fois sur l'accroissement d'une défense organique facilitée par les sulfamides, et sur une action bactéricide directe de ces préparations. C'est « en intervenant dans le conflit qui s'engage entre le germe et les moyens défensifs dont l'organisme dispose pour s'en défendre », selon LEVADDI et VAISMAN, c'est en livrant le germe infectieux à la phagocytose, c'est enfin en neutralisant ses toxines (OSCOOD), que le produit agirait. L'organisme, grâce à son appareil défensif phagocytaire,

assurera la dévitalisation du microbe préalablement rendu phagocytable par l'action de l'agent microbicide.

Expliquant le mécanisme d'action des azoïques, TRÉFOUËL, NITTI et BOVET pensent que le produit se transformerait dans l'organisme et y libérerait un dérivé hautement bactéricide, le p.-a.-phényl-sulfamide qui agirait sur l'agent de l'infection. Mais comme la première théorie suppose que le milieu humoral est modifié par le médicament qui le rend inapte au développement des microbes, et que la seconde hypothèse admet que c'est par « l'intermédiaire » de l'organisme que le médicament est transformé en un dérivé actif, ces deux **tendances, en apparence si opposées**, paraissent maintenant conciliables et se rapprochent pour fournir une solution satisfaisante au problème infiniment complexe du processus chimiothérapique antimicrobien (RAVINA et MAIGNAN).

Les sulfamides sont donnés par voie buccale, sous forme de comprimés à 0 gr. 50; par voie intra-veineuse, par voie sous-cutanée, intra-musculaire et intra-rachidienne; enfin, en application locale. Le premier mode d'administration retiendra davantage notre attention, comme étant le plus fréquemment utilisé, en particulier dans les traitements prolongés au cours desquels sont susceptibles d'apparaître les complications qui nous occupent.

Les doses préconisées sont loin d'être uniformes et varient non seulement suivant les auteurs, mais encore et surtout suivant les malades et suivant les affections traitées et les médicaments. C'est que, quelle que soit la voie d'introduction choisie, on ne doit pas oublier qu'une même dose ne provoque pas nécessairement la

même concentration sanguine du produit chez les différents individus, de même que l'effet thérapeutique peut varier d'un individu à l'autre et d'une souche microbienne à une autre en présence d'un même taux sanguin. La sulfamidothérapie, plus encore que toute autre médication, doit être étroitement adaptée à chaque cas, les doses étant élevées, maintenues ou abaissées suivant les effets observés.

Les auteurs américains paraissent avoir été les premiers à se guider, au cours de la sulfamidothérapie, non seulement sur les effets cliniques obtenus, mais encore sur les indications apportées par les examens de laboratoire quotidiennement renouvelés. Quittant le domaine expérimental prospecté par les Français, ils ont établi que l'absorption des sulfamides par voie digestive était complète en quatre heures. A ce moment, la concentration sanguine atteint son point culminant. Puis le médicament quitte le sang et passe dans les différents tissus à travers lesquels il diffuse également (WOLFF), exception faite des tissus osseux et graisseux, pauvres en eau, qui en retiennent très peu. Le produit ne paraît avoir de préférence pour aucun type cellulaire. Cette constatation effectuée *in vitro* par WOLFF paraît bien être confirmée par le polymorphisme des manifestations toxiques sulfamidothérapeutiques.

La voie d'élimination principale des sulfamides est le rein, les voies secondaires étant les glandes salivaires, la prostate, etc. L'excrétion urinaire des sulfamides est estimée suivant les produits par les Américains à 93 %, par les Français à 60-70 % de la quantité reçue. De cette quantité éliminée par voie rénale, 70 % ont la

forme libre, 30 % la forme combinée. L'équilibre entre la dose administrée et l'excrétion paraît atteint en trois jours. Parallèlement, l'élimination se poursuit après cessation du traitement pendant une période de temps sensiblement égale à celle nécessaire à l'équilibre. Des effets d'accumulation ne paraissent donc pas à redouter dans les conditions normales. Les complications toxiques n'apparaîtront que lorsque l'élimination sera ralentie, du fait de certains états pathologiques tels que l'insuffisance rénale. La diurèse provoquée aura un effet accélérateur sur cette élimination.

D'après les expériences de MARSHALL conduites sur quatre malades, à une concentration sanguine de 11 à 16 mmg par 100 cc. va correspondre une élimination quotidienne de 0 gr. 07 à 0 gr. 12 par kg. de poids du corps si la fonction rénale est intacte. Mais dès qu'il existe au niveau du rein soit une lésion du parenchyme, soit un trouble dans sa fonction de filtration, le taux d'excrétion diminue en même temps que se prolonge la durée d'élimination.

Ces conditions ne doivent pas être perdues de vue, puisque, dans ce dernier cas, pour atteindre l'équilibre ingestion-élimination, la dose doit être plus faible que dans les conditions normales et dépendra avant tout de l'intensité de l'atteinte rénale.

Au cours du traitement, une concentration sanguine de 10 mmg. de sulfamide par 100 cc. de sang est un chiffre moyen qui permet généralement d'atteindre l'effet thérapeutique voulu sans risque toxique.

Mais nous avons dit combien ces taux restaient soumis à des variations individuelles, aussi bien dans leur valeur absolue que dans les effets qu'ils déterminent.

Certains phénomènes graves ont pu apparaître avec une concentration sanguine bien inférieure au chiffre moyen de 10 mmg. par 100 cc., alors que des valeurs atteignant 40 mmg. ont été observées en l'absence de tout signe d'intolérance.

Chez les femmes enceintes, la présence de sulfamide dans le sang et le liquide amniotique paraît sans danger pour le fœtus.

La concentration urinaire est généralement dix fois plus élevée que la concentration sanguine. Il n'est pas rare d'observer des valeurs variant entre 100 et 500 mmg. par 100 cc. d'urine.

L'élimination lactée semble parallèle à l'élimination sanguine. Dans certaines observations, la concentration des sulfamides dans le lait a atteint 7 mmg. par 100 cc. sans que l'enfant ait présenté de phénomènes toxiques; il élimine simplement par voie rénale le produit ainsi ingéré.

La concentration dans le L.C.R. atteint les trois quarts de la concentration sanguine, sans qu'aucun symptôme d'irritation se produise, même lorsque le p.-aminophényl-sulfamide est injecté directement dans le canal rachidien.

Compte tenu des variations individuelles, les auteurs américains admettent généralement que, pour obtenir le taux sanguin optimum de 10 mmg. par 100 cc., la dose moyenne de sulfamide est de 1 gramme par 9 kg. de poids du corps et par 24 heures, l'administration restant fragmentée en 4 ou 6 prises et la dose totale ne dépassant pas 60-70 gr. (COKKINIS). Les doses préconisées en France sont à la fois moins souples et jusqu'à ces derniers temps plus faibles; le traitement dégressif est souvent adopté; il débute par 3 gr. par jour pour

s'abaisser progressivement à 1 gr. Les doses totales sont extrêmement variables suivant les cas, le produit et la maladie, et les complications observées n'ont jamais paru en relation directe avec les quantités administrées. Dans sa belle statistique portant sur 67 essais thérapeutiques, DOUKAN signale que dans un tiers des cas les malades ont reçu moins de 30 gr., la plupart ont eu entre 30 et 70 gr., et un dixième d'entre eux de 70 à 110 gr. Or, des syndromes agranulocytaires d'égale importance sont survenus après 16 et 63 gr. de sulfamide, tandis qu'un cas rapporté en Amérique de l'ingestion par erreur de 15 gr. en 24 heures montre qu'une telle dose peut être parfaitement tolérée. De récents cas de méningite ont été traités par 16 gr. de 11162 F *per os*, sans compter les injections intra-rachidiennes. Il semble que la durée du traitement ait pu, dans certains cas, être un facteur plus important que la dose absolue dans l'apparition des phénomènes toxiques.

Ces premières considérations mettent d'emblée l'accent sur la diversité des effets atteints par une même dose chez des sujets différents. Diversité qui constitue le fond du problème des accidents de la sulfamidothérapie, et que nous allons retrouver tout au long de la présente étude.

*
**

Avant d'entrer dans le détail des complications observées au cours de la sulfamidothérapie, essayons, sur la base des observations publiées depuis les débuts de cette thérapeutique, d'en établir la fréquence et la gravité.

Les statistiques d'ensemble sont rares, et cela se comprend. Les troubles sont, en effet, extrêmement varia-

bles de localisation et d'intensité; ils peuvent échapper au clinicien lorsque le malade n'est pas hospitalisé. En outre, il a pu exister, surtout dans les débuts de cette thérapeutique, une large marge d'interprétation de symptômes qui ne sauraient toujours être exclusivement imputés aux seuls sulfamides. Les médications associées, mais surtout l'évolution de la maladie traitée, doivent parfois entrer en ligne de compte.

Parmi les quelques études d'ensemble parues sur la question, celle de DOUKAN répartit comme suit les complications observées :

dans un tiers des cas, aucune réaction n'a été notée;

dans un tiers des cas, se sont produits des accidents légers;

dans un tiers des cas, des accidents plus marqués ont nécessité l'arrêt du traitement.

GENNERICH s'éloigne considérablement de ces chiffres, puisque sur 64 malades il relève 4 incidents, soit 6,25 0/0. Sur 150 cas, PALAZZOLI et BOVET n'ont observé que de rares céphalées passagères, un peu de diarrhée, un seul cas de subictère léger. Pour ces auteurs, les phénomènes d'intolérance paraissent donc exceptionnels, en tout cas toujours bénins et passagers. Dans 60 observations consécutives pour lesquelles les doses avaient été abaissées, ils n'ont relevé aucune complication.

LOCKWOOD et COBURN, dans une statistique de 250 cas, constatent par contre des troubles chez la moitié des malades adultes.

Même divergence d'opinion quant au sexe le plus prédisposé. Si HAGEMAN et BLAKE n'ont observé aucune

prédominance, par contre LILENTHAL pense que les femmes supportent moins bien la médication que les hommes.

L'âge du malade ne paraît intervenir que dans la mesure où l'élimination rénale est affectée. HAGEMAN et BLAKE, qui ont traité des sujets de 5 à 70 ans, n'observent aucune prédominance particulière. Si WOOD a cru constater que l'anémie sulfamidothérapique était plus fréquente chez l'enfant, par contre pour LOCKWOOD et COBURN les enfants paraissent moins exposés que les adultes aux accidents toxiques. Ils estiment les complications à 50 % de cas d'adultes traités, et seulement à 20 % des cas d'enfants, malgré des doses relativement élevées.

Pour certains auteurs, la maladie traitée et le mode d'administration ne seraient pas indifférents à l'apparition des accidents. C'est ainsi que PALAZZOLI et BOVET pensent que les complications sont surtout fréquentes dans la blennorrhagie, et chez les malades non alités, soumis à un traitement ambulatoire. Doit-on faire intervenir ici le facteur « travail musculaire » évoqué dans la pathogénie des polynévrites ulironiques expérimentales de ENGELHARDT et BIRKENMAIER, ou doit-on attribuer à une surveillance nécessairement moins étroite cette curieuse coïncidence? Car le facteur pur « maladie traitée » paraît avoir joué un rôle négligeable dans la genèse des accidents sulfamidothérapiques.

Le produit utilisé ne peut être considéré comme indifférent. La preuve en est apportée par les multiples complications nerveuses observées presque exclusivement après l'emploi du produit allemand uliron, et par les accidents mortels provoqués en Amérique par l'élixir

de Massengill. En France, PALAZZOLI et BOVET pensent que le 1162 F amène plus d'incidents que le 1399 F, toujours parfaitement toléré par tous leurs malades.

Reste la question de léthalité. Nous avons dit précédemment qu'une classification des accidents selon leur gravité nous paraissait incommode. Nous pensons pourtant que dans ces considérations générales, l'évaluation des cas mortels observés garde un grand intérêt. La discussion sur la cause profonde de la mort reste évidemment ouverte dans bien des cas. Il n'est pas toujours possible de prévoir l'évolution qu'aurait eue la maladie en l'absence du traitement sulfamidé. Mais comme précisément notre but est d'établir non pas seulement la stricte responsabilité du produit, mais aussi ses contre-indications en face des divers états pathologiques susceptibles de bénéficier de son application, il n'est pas inutile de tenir pour un accident de la sulfamidothérapie l'issue fatale même si l'action du sulfamide n'a été que nulle ou aggravante.

JANET, en octobre 1938, avait relevé dans la littérature internationale 13 cas de mort. Actuellement, abstraction faite des 61 observations américaines de septembre 1937, nous en dénombrons 33. Ils concernent également les deux sexes, et les âges les plus divers (de 8 ans à 61 ans). Dans deux cas seulement, les doses quotidiennes ou totales ont été importantes. Encore, dans le cas de BENARD, les auteurs ont-ils soin de parler d'une streptococcémie mortelle, montrant par là que la médication ne saurait être rendue seule responsable de l'évolution fatale. Dans deux autres cas, des injections de novar (TOURRAINE), et de salicylate de soude (MODEL), partagent

ans doute avec les sulfamides la responsabilité des accidents toxiques.

Les préparations utilisées ont été également variées et ne permettent aucune déduction pratique. Les affections traitées ont été très diverses, et paraissent au premier abord sans relation constante avec les phénomènes observés, sauf toutefois dans le cas de CLINE où la mort, survenue par atrophie jaune aiguë du foie, s'explique par l'ictère dont le malade était atteint au moment de la mise en œuvre du traitement. Il est bien évident que des recherches systématiques de l'état du sang, des fonctions rénale et hépatique dans ces cas mortels, seraient riches d'enseignement.

La mort a suivi 19 fois des accidents hématologiques, 15 fois des accidents hépatobiliaires, 3 fois des accidents urinaires. On relève enfin, à côté de deux observations pour lesquelles nous manquons de précision, un cas de mort dans le collapsus. En regard de l'énorme utilisation des sulfamides (on en fabrique 20 à 30 tonnes par mois en Amérique), la léthalité paraît extrêmement faible.

Si les aspects et la localisation des accidents de la sulfamidothérapie paraissent singulièrement polymorphes, ainsi que nous allons le voir en détail, ceux-ci semblent cependant devoir être rattachés dans la majorité des cas à des troubles très profonds de l'hématopoïèse, accompagnés d'altération importantes des petits vaisseaux. Dans leurs manifestations légères, les troubles peuvent être assimilés à des signes d'intolérance et de sensibilisation, qui ont donné lieu à plus d'hypothèses et de controverses qu'à des conclusions définitives, et qui soulèvent la vaste question de l'allergie et de l'anaphylaxie.

Mais si, pour la clarté de notre exposé, nous avons adopté une classification clinique des phénomènes constatés, en réalité nous pouvons admettre, comme TZANCK l'a fait pour les manifestations viscérales et cutanées de la chimiothérapie, qu'il s'agit d'un seul et même phénomène dont l'aspect prédominant correspond peut-être à une localisation aux points de moindre résistance de l'organisme atteint. La preuve du polymorphisme d'un même phénomène paraît être fournie par l'association fréquente de ces symptômes entre eux. C'est pourquoi nous nous croyons autorisé à discuter la pathogénie de ces accidents si divers en un seul et même chapitre qui suivra l'exposé des différentes complications, étudiées séparément en ne tenant compte que de leur localisation topographique.

En dissociant parfois des symptômes susceptibles d'apparaître simultanément, nous risquons de donner une description clinique inexacte des syndromes observés. Nous nous efforcerons de remédier à cet inconvénient en signalant, au prix de quelques redites qu'on voudra bien nous pardonner, la coexistence possible des symptômes décrits. Comme d'autre part il y a lieu, dans certains cas, de distinguer les manifestations des causes profondes qui les ont engendrées, nous adopterons un groupement suffisamment vaste pour qu'y puissent être inclus les signes les plus fréquemment associés.

IV

LES ACCIDENTS HEMATOLOGIQUES DE LA SULFAMIDOTHERAPIE

Il paraît actuellement établi que des perturbations sanguines, plus ou moins profondes, ont lieu chez la plupart des malades soumis au traitement sulfamidé. A côté des accidents cliniquement constatables, et que nous allons étudier en détail, les modifications légères à peu près constantes n'en doivent pas moins être connues du praticien, et suivies, au cours du traitement, par des examens répétés : c'est là le meilleur moyen de prévenir des complications plus graves, souvent mortelles.

Envisageons donc tout d'abord les modifications observées en l'absence de tout phénomène hématologique d'intolérance ou d'intoxication.

A. — ACTION DES SULFAMIDES SUR LES ÉLÉMENTS FIGURÉS DU SANG

a) *Globules rouges.* — La plupart des auteurs s'accordent à reconnaître l'existence d'une diminution numérique des érythrocytes, parfois légère, parfois impressionnante.

Dans quelques cas, une polyglobulie a pu être démontrée, qui ne saurait s'expliquer ni par une excitation des tissus hématopoïétiques, ni par une excitation des organes réservoirs des globules rouges, rate par exemple. On peut donc penser ici à une polyglobulie réactionnelle.

Enfin, des recherches cliniques et expérimentales systématiquement menées par RIMINGTON ont établi que, dans la majorité des cas, l'urine des sujets soumis à la sulfamidothérapie présente un taux anormalement élevé de porphyrine. Cette altération du métabolisme pigmentaire indique, à côté d'une atteinte hématopoïétique profonde, un certain degré de destruction des globules sanguins.

b) *Globules blancs*. — On observe assez souvent une leucopénie plus ou moins intense avec ou sans neutropénie, mais ne menant pas nécessairement à la granulopénie et à l'agranulocytose. Les polynucléaires neutrophiles sont soit numériquement augmentés, soit diminués; la formule peut en être inversée. On a pu constater après le traitement une tendance à l'élévation du pourcentage des moyens mononucléaires, qui passent de 12 % à 14, 17, 23 et même 28 %, et des formes de transition, qui passent de 2 % à 4 et même 14 %. L'apparition de myélocytes est souvent signalée. Dans l'ensemble, hyperleucocytose rare, formule leucocytaire variable, allant d'une augmentation des polynucléaires neutrophiles à une neutropénie importante pouvant être considérée comme un syndrome agranulocytaire fruste, mais dont l'organisme paraît fort bien s'accommoder.

B. — ACTION DES SULFAMIDES SUR L'HÉMOGLOBINÉMIE.

Dans les cas sans réaction sanguine anormale clinique, le taux d'hémoglobine paraît rarement influencé. Lorsqu'une modification survient, c'est toujours dans le sens d'une diminution.

Les complications hématologiques du traitement sulfamidique occupent de loin le premier rang par ordre de fréquence parmi les accidents de cette thérapeutique. Nous avons rassemblé 90 cas (soit 37 % de l'ensemble des complications) de troubles sanguins assez importants pour mériter une étude. Ces 90 observations concernent 20 évolutions mortelles comprenant 13 agranulocytoses, 6 anémies et 1 cyanose. L'anémie occupe près de la moitié des accidents, puisque nous en avons relevé 43 cas. Cette complication affecterait, selon WOOD, 4 % des malades traités.

Plus d'un tiers des accidents décrits concernent des agranulocytoses (37 cas). Quant à la cyanose, si 17 cas seulement font l'objet de travaux publiés, on n'en doit pas moins se souvenir que cette complication, estimée par certains auteurs à 50 % des cas traités, a été qualifiée par d'autres de phénomène à peu près constant, même à dose infime de sulfamide. Nous relevons enfin 2 cas de leucocytose et 1 cas de neutropénie n'ayant pas évolué vers l'agranulocytose franche. Signalons enfin quelques observations de coma qui paraissent en relation avec l'acidose qu'il est possible d'observer au cours de traitements sulfamidiques prolongés.

1° *Cyanose*. — Extrêmement fréquente, généralement bénigne, la cyanose sulfamidique a été l'objet de nom-

breuses recherches expérimentales qui ne permettent cependant pas encore de réaliser l'accord sur la pathogénie de cette manifestation sanguine.

Cliniquement, on note d'abord de la pâleur, puis la cyanose apparaît, dans un délai allant de 12 à 72 heures après le début du traitement. Elle est intense surtout au niveau des lèvres, du nez, des ongles, du gland, les téguments restant alors livides; elle peut également se généraliser. Elle s'accompagne le plus souvent de malaise, fatigue, dyspnée plus ou moins accentuée, fièvre, ou reste, mais rarement, à l'état de symptôme isolé. Certains auteurs, ayant observé des cas de disparition de cyanose malgré la continuation du traitement, refusent à ce signe tout caractère de gravité, et se bornent à adjoindre aux sulfamides de l'adrénaline et du bleu de méthylène. Mais le plus souvent la cyanose, de pronostic bénin, est considérée comme un avertissement qui ne commande d'ailleurs pas l'arrêt de la médication dans les cas graves.

Ni la dose quotidienne, ni la durée du traitement, ni l'âge du malade, ne paraissent en rapport régulier avec les phénomènes cyanotiques. Bien qu'on les observe de préférence après de fortes doses, c'est davantage la quantité de sulfamide circulante, autrement dit le rapport ingestion-élimination qui paraît jouer un rôle dans leur apparition. La cyanose est-elle due à la présence de méthémoglobine et de sulfhémoglobine dans le sang? Question qui paraît avoir été résolue expérimentalement, mais qui, cliniquement, reste très discutable.

OTTENBERG et FOX, en exposant des solutions diluées de sulfamide aux rayons U. V., ont observé que celles-ci prenaient une coloration violet foncé. Les érythrocytes

ajoutés à ces solutions présentent la couleur des globules rouges des malades soumis à la sulfamidothérapie. Le sérum reste normal; c'est donc au sein des pigments des globules rouges que se joue le phénomène. Pourtant, l'absence de méthémoglobine dans certains cas de cyanose permet de penser que celle-ci ne doit pas être attribuée à un pigment ferrique non fonctionnel.

OTTENBERG conclue que la cyanose est due à la transformation métabolique *in vivo* de la substance en un conjugué coloré. Il s'agirait alors d'un trouble de l'hématose dû au fait que l'hémoglobine, transformée en un composé chimique stable, méthémoglobine ou sulfhémoglobine, n'est plus capable de fixer l'oxygène. On notera que dans les examens spectroscopiques, jamais n'apparaissent les bandes de l'oxyhémoglobine.

On a émis l'hypothèse, non vérifiable expérimentalement, que, dans l'organisme, le sulfamide s'oxyde et donne l'hydroxylamine correspondante, qui elle-même se réduit en oxydant l'hémoglobine et en donnant la méthémoglobine. S'il existe dans le sang des sulfures alcalins, provenant soit de laxatifs ingérés par le malade, soit de l'hydrogène sulfuré dégagé par les fermentations intestinales, l'hémoglobine se combine avec ces composés soufrés et forme la sulfhémoglobine. Dans ce cas, la cyanose sulfamidique serait à rapprocher de la cyanose entérogène. Lorsque le taux de sulfhémoglobinémie reste bas, aucun signe clinique n'apparaît; seule la détection spectroscopique est possible. Si le taux s'élève, la cyanose apparaît.

Il en va de même pour la méthémoglobinémie, beaucoup plus fréquente d'ailleurs que la sulfhémoglobinémie. On estime à 5 % le taux de seuil méthémoglobiné-

mique auquel la cyanose apparaît. Celle-ci serait intense à 15 %, extrême à 25 %, chiffre maximum observé.

Cette hypothèse, vérifiée à plusieurs reprises *in vitro*, ne saurait être considérée comme pleinement satisfaisante, car ces constatations expérimentales ne se vérifient pas toujours cliniquement. Comment expliquer les cas de cyanose apparue sans méthémoglobinémie ni sulfhémoglobinémie, et l'absence de cyanose en présence d'un d'oxydation de l'hémoglobine dans le sang? Il faudrait alors envisager une simple diminution de la fonction d'oxydation de l'hémoglobine, sans formation de corps stables. Dans ce cas, le dérivé organosoufré joue par sa seule présence un rôle de catalyseur, qui gêne l'hématose. Car on ne peut négliger les faits d'observation suivants :

Dans 28 % des cas, pour DOUKAN et pour MARSHALL, la cyanose a pu être constatée *sans* modifications sanguines. COLEBROOK, qui trouve une hémoglobinémie normale dans 15 % des cas de cyanose, a effectué 53 examens spectroscopiques lui permettant de conclure que :

Dans 29 cyanoses légères, la sulfhémoglobine a été présente dans 6 cas, la méthémoglobine dans 12 cas. Les deux composés ont été décelés simultanément dans 5 cas, et étaient tous deux absents dans 6 cas;

Dans 15 cyanoses de moyenne intensité, la sulfhémoglobine existait 4 fois, la méthémoglobine 8 fois, les deux composés étaient présents ensemble dans 1 cas, tous deux absents dans 2 cas;

Enfin, sur 9 cyanoses graves, la sulfhémoglobine était présente dans 3 cas, la méthémoglobine dans 4 cas, les deux produits ensemble dans 2 cas, mais absents dans aucun cas.

Il paraît donc bien y avoir différents degrés d'intensité de la cyanose, correspondants à un taux plus ou moins élevé des corps stables dérivés de l'hémoglobine. Même en l'absence de ces corps, la capacité du sang à fixer l'oxygène paraît abaissée sous l'influence des sulfamides, ainsi que les expériences de MULL et SMITH l'ont bien démontré.

Une curieuse application pratique de ces constatations est l'abstention, par les aviateurs et passagers, de prise de sulfamide avant ou pendant le vol, de graves troubles d'anoxémie étant à redouter, selon le Docteur E. MACKIE, médecin-chef des Imperial Airways.

Quant au mécanisme intime de cet abaissement du pouvoir oxydant de l'hémoglobine, il reste à démontrer. Les faits d'observation selon lesquels la cyanose paraît précéder la méthémoglobinémie, les deux phénomènes disparaissant complètement après l'ingestion de 2 mmgr. d'adrénaline malgré la continuation du traitement, et réapparaissant à la suppression de l'hormone, semblent confirmer l'hypothèse de MILIAN pour qui la cyanose s'instituerait par vaso-dilatation veineuse paralytique à la suite de l'action des sulfamides sur le système nerveux végétatif.

L'interruption du traitement à l'apparition des signes cyanotiques, la suppression préalable de purgations salines et d'aliments soufrés, l'administration de bleu de méthylène à la dose de 1 gr. par jour en plusieurs fois, ou par voie veineuse ou musculaire, telles sont les mesures qui préviendront ou supprimeront la cyanose par méta ou sulfhémoglobinémie.

2° *Anémie.* — Il est évidemment difficile, dans de nombreux cas, de déterminer si l'anémie est due à la maladie ou au traitement. Dans quelques observations, il s'agit d'une anémie hémolytique survenue après des doses modérées de sulfamides qui, en l'absence de tout autre facteur étiologique, ont dû être considérées comme responsables. Par contre, dans certains cas, la présence de streptocoque hémolytique a pu rendre discutable l'action du médicament. Peut-être peut-on alors invoquer une action biotropique des sulfamides qui exalteraient la nocivité de germes déjà présents. Cependant, la répétition de cette sorte d'accidents, dont nous avons rassemblé 20 cas, permet d'établir une relation de cause à effet.

Plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte, estimée à 4 % de l'ensemble des malades, à 50 % de la totalité des accidents, l'anémie sulfamidique aiguë apparaît de la 24^e heure à la 72^e heure après le début du traitement, son maximum d'intensité étant généralement atteint au 5^e jour. Cette anémie, de type hémolytique, a une pathogénie imprécise dans l'état actuel de nos connaissances. Les observations qui ont le plus de valeur sont celles pour lesquelles un examen hématologique avait été effectué *avant* la mise en œuvre du traitement. C'est ainsi que, dans les observations très complètes de HARVEY, on a pu observer après 5 jours de traitement amenant à 10 mmg. par 100 cc. la sulfamidémie, une chute de l'hémoglobine passant de 101 % à 30 % dans un cas, de 70 % à 18 % dans un autre, de 65 % à 40 % dans un troisième. Parallèlement, le nombre des leucocytes passait de 19.000 à 87.000, de 20.400 à 30.000, de 14.400 à 32.400. Le nombre des érythrocytes tombe de 4.000.000 à 1.570.000, de 4.250.000 à 2.000.000, de

4.120.000 à 2.000.000. Dans tous les cas d'examens hématologiques, on signale la présence de nucléaires, de réticulocytes, et de nombreux polymorphonucléaires.

Ces perturbations hématologiques s'accompagnent d'oscillations thermiques, parfois d'un certain degré de cyanose, de pâleur des muqueuses, de malaise, céphalalgie, faiblesse, sueurs. Dans les anémies intenses, l'ictère et l'urobilinurie semblent des signes constants.

Cliniquement, il est difficile de trouver une cause commune aux diverses observations d'anémie rapportées. Il est exceptionnel de relever un passé hépatique chez ces malades. Ces accidents ne paraissent liés ni à l'administration de doses massives, ni à une fragilité sanguine particulière. HARVEY, chez les trois malades qui ont présenté une anémie hémolytique grave, a essayé de provoquer par la suite de nouveaux troubles sanguins par l'administration d'une petite dose d'épreuve. Les malades ont réagi par des nausées, mais le tableau sanguin est demeuré inchangé. Il ne s'agissait donc que d'une hypersensibilité individuelle passagère, imputable sans doute à la maladie en cours.

Ces anémies, de pronostic d'ordinaire bénin, répondent assez bien à la transfusion sanguine massive, puisque même en présence de tableaux alarmants, la guérison est survenue 37 fois sur 43, soit dans 86 % des cas. Le traitement curatif est l'arrêt de la médication, la transfusion de sang citraté. Préventivement, l'hépatothérapie peut éviter ou enrayer les accidents. Enfin, une surveillance rigoureuse au cours du traitement révèle à leurs débuts la destruction globulaire, l'apparition des nucléaires, de bile et d'urobiline dans l'urine, les fèces

et le sang. En outre, toute anémie ou toute atteinte hépatique antérieure constitue une contre-indication formelle à la sulfamidothérapie.

3° *Agranulocytose*. — Dans les observations d'agranulocytose publiées, les perturbations hématologiques sont incontestablement le fait de la sulfamidothérapie, sauf dans de rares cas de médication associée qui imposent une certaine réserve (cas de TOURAINE). Cliniquement, la disparition partielle ou totale des leucocytes granuleux du sang peut ou non s'accompagner de l'angine ulcéro-membraneuse à laquelle SCHULZ avait primitivement réservé cette appellation. Le tableau clinique est toujours impressionnant, fièvre élevée, prostration. L'évolution fatale est à redouter, puisque sur 37 cas, nous comptons 13 morts (35 %) ; aussi la mise en œuvre d'un traitement énergique et précoce, transfusions de sang citraté, injection de nucléotides de pentose, extraits hépatiques, s'impose-t-elle.

L'agranulocytose peut être provoquée par tous les produits qui possèdent en commun un anneau benzène en liaison avec un groupe aminé, mais aussi par le pyramidon et les dérivés bismuthiques. Il paraît donc difficile de lui attribuer cette toxicité particulière. Quant au mode d'action des sulfamides à cet égard, il faut penser à une atteinte hématopoïétique profonde : YOUNG a pu observer quelques heures après la mort une aplasie myéloïde complète de la moelle osseuse.

4° *Acidose*. — Bien que ne pouvant être considérées comme des phénomènes d'ordre purement hématologi-

que, nous croyons cependant devoir placer ici les perturbations de la réserve alcaline du sang au cours de la sulfamidothérapie.

Certains auteurs ont pensé que les sulfamides étaient susceptibles de provoquer l'acidose. SOUTHWORTH, chez 40 malades soumis pendant trois mois à la sulfamidothérapie aux doses de 0 gr. 04 à 0 gr. 12 par kg. de poids du corps et par jour, a observé dans deux cas des signes cliniques nets d'acidose, en particulier de la dyspnée de Küssmaul. Chez l'un de ces malades, la réserve alcaline plasmatique était de 36 volumes, 2 %. Une semaine après la cessation du traitement, elle était remontée à 54 volumes, 1 %. En une épreuve deux mois après la guérison, l'absorption de 7 gr. de sulfamides en 60 heures fit tomber la réserve alcaline de 59 volumes, 8 % à 37 volumes, 2 %, sans qu'apparaissent d'ailleurs des symptômes cliniques nets d'acidose. Un second malade a présenté au cours du traitement sulfamidique une chute de la R. A. de 35 volumes, 2 % à 27 volumes, 7 %.

A la suite de ces constatations, SOUTHWORTH, sur 15 malades soumis à la sulfamidothérapie, étudia systématiquement la R. A. de leur plasma sanguin avant et après le traitement. Il obtint dans tous les cas une baisse oscillant entre 1 volume, 9 % et 27 volumes, 3 %, en moyenne 14, 1 %. Malgré cette chute, aucune preuve clinique nette d'acidose n'a été relevée. L'abaissement de la R. A. n'a pu dans ces cas être attribuée à la fièvre, puisque bien des valeurs basses ont été trouvées chez des sujets totalement apyrétiques.

Les recherches de HARTMANN, PERLEY et BARNETT ont montré que dans cet abaissement de la R. A., il s'agissait

plus d'un type d'alcalose par déficit en CO_2 que d'un déficit alcalin du type acidotique. C'est pourquoi, au lieu de préconiser l'administration d'un alcalin, bicarbonate de soude par exemple, pour combattre une éventuelle acidose, ces auteurs proposent de donner toutes les quatre heures 1 à 2 cc. par kg. de poids du corps, d'une solution lactate-Ringer.

Des phénomènes acidotiques n'ont été observés que lorsque de fortes doses ont été nécessaires ou lorsque le traitement a dû être prolongé.

Nous n'avons trouvé que quatre descriptions de coma acidotique consécutif à l'administration de sulfamides. HAGEMAN a rapporté un cas d'hépatite avec ictère et état comateux. ARMAND-DELILLE signale un état sub-comateux chez un enfant traité aux sulfamides pour une méningite cérébrospinale. GEIGER parle de dyspnée et perte de conscience qui paraissent signer un coma acidotique. Enfin GUNTHER en rapporte un cas fatal.

*
**

Les accidents hématologiques peuvent donc être considérés à la fois comme relativement fréquents et graves au cours de la sulfamidothérapie. Comme, en outre, ils paraissent constituer un indice réactionnel précoce, annonçant non seulement des complications d'ordre hématologique, mais encore des phénomènes toxiques généraux, il est inutile de souligner la valeur de leur connaissance et des possibilités de leur prévention.

LES ACCIDENTS CUTANES ET MUQUEUX DE LA SULFAMIDOTHERAPIE

Les manifestations toxiques sulfamidiques au niveau de la peau et des muqueuses, si elles ne comportent pas de danger en elles-mêmes, constituent un avertissement assez sérieux pour commander l'arrêt du traitement. L'éruption ne se présente jamais comme un signe isolé, mais vient s'ajouter à des lésions des muqueuses, à de l'ictère, à des perturbations hématologiques, ou à un état hémorragique plus ou moins alarmant. La réaction fébrile est à peu près constante; la température peut s'élever jusque 38°6-40°5, et venir compliquer parfois le diagnostic.

On s'accorde à reconnaître aux manifestations cutanées une fréquence d'environ 6 % pour l'ensemble des malades soumis à la sulfamidothérapie. Nous avons relevé pour notre part une soixantaine de cas assez graves pour avoir motivé une publication. Ces symptômes seraient plus fréquemment observés chez l'adulte que chez l'enfant, chez les malades soumis au traitement ambulatoire plutôt que chez les alités. Leur date d'apparition est assez variable : soit tout de suite après, soit plus souvent pendant le traitement, et plus spécialement entre le 8° et le

14^e jour, ce qui a permis de rattacher ces éruptions à la catégorie des érythèmes dits du 9^e jour, et d'en admettre la nature allergique. Elles persistent de 2 à 6 jours ou davantage, et s'effacent sans laisser de traces lorsqu'elles ne se compliquent pas de dermatite exfoliatrice. Certains auteurs, poursuivant le traitement, ont eu la surprise de voir l'éruption disparaître dans les mêmes délais.

Pouvant revêtir différents types, morbilliforme — le plus fréquent et qui est suivi de desquamation fine —, scarlatiniforme, varioliforme, urticairiforme, bulleux, l'éruption est souvent maculo-papulaire, de couleur brun-rougeâtre, localisée surtout à la face, au cou, aux bras, aux mains, au siège, aux jambes et aux pieds, moins souvent aux épaules et au tronc. L'éruption s'accompagne fréquemment de lésions purpuriques, pétéchies plus ou moins discrètes, de stomatite ulcéreuse pouvant être rapprochée du syndrome scorbutiforme obtenu expérimentalement par MOURIQUAND, d'œdème de la face et des membres inférieurs.

On admet généralement que ces dermatites peuvent aussi bien relever de phénomènes d'intolérance que traduire une intoxication. La recherche du médicament dans l'urine permettrait de faire la discrimination. Si l'élimination se fait de façon suffisante, il s'agirait alors de sensibilisation, et par conséquent d'intolérance, et le traitement peut être poursuivi. Dans le cas contraire, les phénomènes sont d'ordre toxique, et si la médication est poursuivie, la surveillance s'impose.

La nature allergique de l'éruption paraît souvent manifeste. D'une part, la présence de porphyrine dans l'urine, même en l'absence de signes cutanés, prouve bien

que les sulfamides peuvent amener une photosensibilisation. D'autre part, cette photosensibilisation est incontestable dans les nombreux cas où l'éruption est particulièrement localisée et accusée au niveau des régions exposées au soleil; elle peut également être provoquée par l'application de rayons U. V. Elle revêt alors la forme d'un érythème avec vésiculation.

Ces manifestations allergiques ont été particulièrement étudiée par les auteurs français et mises en parallèle avec les accidents similaires déjà observés en chimiothérapie antisypilitique. Ici, le mécanisme de ces réactions anormales reste obscur, les recherches de laboratoire, tests cutanés cherchant à déceler la présence d'anticorps à la sulfamide, réactions de précipitation, immunisation passive chez l'homme et le cobaye, n'ayant jamais donné que des résultats divergents. C'est pourquoi, quittant le terrain allergique, certains auteurs ont pensé que les sulfamides, en agissant sur un foyer infectieux profond dans l'organisme, libéraient des toxines responsables de ces manifestations cutanées.

Dans l'observation clinique, deux faits sont à retenir : le rôle de la *dose*, et celui de la *sensibilité* du sujet. Des doses de seuil sont en effet nécessaires pour provoquer l'éruption au moment de l'exposition du soleil. La sensibilité du malade, prouvée par la fréquence du renouvellement des accidents à chaque reprise du traitement, ne saurait à elle seule expliquer les phénomènes. Si en effet on supprime les *causes*, c'est-à-dire le produit et la lumière, l'éruption disparaît complètement avant que l'action sensibilisante de l'irradiation soit dissipée. Ceci est prouvé par le fait, observé par SALVIN, que les réactions

peuvent être à nouveau déclenchées dans une peau préalablement atteinte par un nouveau don de produit, *sans* irradiation surajoutée. Dans les régions non exposées, il se produit un érythème discret en même temps que l'éruption spectaculaire des régions exposées. On peut considérer ces faits comme prouvant qu'en dehors du terrain cellulaire qui se manifeste en face du mécanisme sensibilisant, il doit se produire en même temps un trouble humoral capable de provoquer des modifications cutanées à distance.

Mais ces faits d'intolérance ont eux-mêmes une cause qui peut être considérée comme unique, que les manifestations toxiques soient cutanées, viscérales, nerveuses, ou hématologiques.

La pathogénie de ces accidents est complexe et discutée. Comme les érythèmes et les purpuras peuvent se produire indifféremment avec la plupart des produits utilisés en chimiothérapie, il semble que le toxique ne soit pas seul en cause, et que son comportement vis-à-vis de l'organisme est régi par un facteur individuel important, le terrain et ses réactions.

D'une part, on a donc des phénomènes d'intoxication, intoxication massive et incontestée dans les érythrodermies tardives et graves, se traduisant par des lésions importantes des appareils et téguments. Cette intoxication est due au médicament lui-même : pour une dose donnée, un produit nocif déterminera des accidents, toujours les mêmes, et qui seront proportionnés à la quantité de poison.

D'autre part, on a les phénomènes d'intolérance, qui tiennent au sujet lui-même, et en vertu desquels il réagira

de façon particulière et à des doses inférieures à la dose caustique d'un produit déterminé. Cette question du terrain, du facteur individuel, permet d'expliquer que des manifestations identiques puissent être provoquées par des agents divers, des manifestations variées, par un même produit. Cette interprétation pathogénique se justifie dans le cas qui nous occupe, par l'indépendance fréquente des phénomènes cutanés allergiques à la fois vis-à-vis du produit utilisé (dans certains cas, l'intolérance se manifeste pour tous les médicaments), des doses (de fortes doses sont bien tolérées par certains malades, tandis que chez d'autres des quantités infimes amènent des troubles), du terrain (on a vu des érythèmes disparaître malgré la continuation du traitement, mais parfois aussi chaque nouvel essai thérapeutique ramène les mêmes phénomènes cutanés d'intolérance).

Nous ne saurions enfin passer sous silence, bien qu'elle ne paraisse guère se vérifier ici, la théorie du biotropisme, phénomène d'ordre général par lequel MILIAN a tenté d'expliquer ces réactions tardives appelées érythèmes du 9^e jour. Le biotropisme serait l'éveil, ou le réveil, de la virulence d'un microbe latent de l'organisme. Les érythèmes chimiothérapiques seraient alors des érythèmes infectieux, pour lesquels la dose ne pourrait jouer aucun rôle. Une éruption scarlatiniforme correspondrait au réveil d'une streptococcie latente. Cette théorie ne reçoit pas de confirmation dans les érythèmes sulfamidiques. En considérant ces réactions cutanées comme des scarlatines, des rubéoles, des rougeoles atténuées, on se heurte à de sérieuses objections. S'il s'agit de malades ayant été atteints antérieurement de cette infection (et précisément les enfants, dont l'envahissement infectieux

est plus récent, ne paraissent pas prédisposés à ces réactions cutanées), rien ne démontre que microbe ou virus se trouve toujours présent dans leur organisme. S'il s'agit de sujets n'ayant jamais été infectés, l'hypothèse paraît encore plus douteuse. Enfin, la date d'apparition de ces éruptions devrait dépendre de la durée d'incubation de chacune des infections qu'elles reproduiraient. Or, ces érythèmes qui apparaissent tous dans le même temps, avec la même période d'incubation pour des produits différents, ressemblent bien davantage aux érythèmes sériques qu'aux maladies éruptives qu'ils rappellent morphologiquement. C'est pourquoi DEKEYSER a soulevé l'identité de leur nature, sur la base d'une intolérance humorable, ou, comme le dit GOUGEROT, sur une intolérance cutanée locale.

Toxicité, hypersensibilité, intolérance, il resterait à expliquer comment la réaction de l'organisme prend la forme d'une éruption cutanée. La thèse de l'affaissement du sol hématique, développée par JAUSION et ses collaborateurs, est d'autant plus séduisante qu'elle s'applique à toutes les formes des manifestations. Pour ces auteurs, en effet, la cause unique des faits de biotropisme et d'intolérance est l'injure faite à la moelle osseuse par le toxique qui a pu franchir la barrière hépatique. Il peut en résulter une hémopathie cliniquement décelable, ainsi qu'on le constate fréquemment en sulfamidothérapie : purpura, perturbations profondes de la formule sanguine. Mais, alors même que l'atteinte de la moelle osseuse est trop discrète pour se manifester directement, la réceptivité de l'organisme est augmentée, tant vis-à-vis des microbes saprophytes, qui se font pathogènes, que pour les substances inertes, qui deviennent toxiques.

D'après leurs recherches menées sur 25 lapins et cobayes, JAUSION, FAUTREL et CHAMPSAUR ont obtenu de nombreuses microphotographies de moelle et de rate qui témoignent du blocage médullaire existant dans toute chimiothérapie.

Ainsi, les troubles susceptibles d'expliquer les accidents cutanés de la chimiothérapie peuvent également être invoqués pour toutes les autres manifestations toxiques de cette médication. Ici encore nous retrouvons une preuve de l'unité pathogénique de symptômes en apparence indépendants, mais qui tous doivent relever d'une seule et même action profonde au sein de l'organisme.

VI

LES ACCIDENTS NERVEUX DE LA SULFAMIDOTHERAPIE

Les complications nerveuses de la sulfamidothérapie ont paru se multiplier ces derniers temps. Bien des auteurs, en effet, les qualifiaient de rares, en 1938, alors qu'il nous a été donné d'en rassembler aujourd'hui 50 cas publiés. Ces accidents occupent donc la seconde place par ordre de fréquence dans les phénomènes toxiques sulfamidiques. Il est bien évident que nous n'envisageons ici que les symptômes graves, négligeant les incidents légers, fréquents, qui ne nécessitent pas l'arrêt du traitement, ou disparaissent rapidement devant celui-ci. Nous verrons donc rapidement, sous les divisions *a)* et *b)*, ces incidents nerveux :

a) Troubles nerveux légers, ne nécessitant pas l'arrêt de la médication. Au début du traitement, le malade passe fréquemment par une période d'*asthénie*, se traduisant par une sensation de *fatigue*, par de la *paresse musculaire*, surtout accusée le soir, et pouvant parfois aller jusqu'à la *prostration*, avec obligation de cesser tout travail et de garder le lit. Cette fatigue peut s'accompagner de *somnolence*. Le syndrome asthénie-pâleur-somnolence a été observé par DOUKAN dans un tiers des cas.

On signale également des *céphalalgies*, une impression de tête vide, résistant aux antinévralgiques habituels; des *vertiges* peuvent accompagner la céphalalgie, et se manifester objectivement par du déséquilibre, de l'instabilité. Certains malades se plaignent d'éblouissements, de phosphènes, de brouillards oculaires, de mouches brillantes. Signalons enfin des douleurs abdominales et précordiales, inexpliquées, survenant surtout chez des sujets présentant d'autres symptômes toxiques, tels que cyanose ou troubles gastro-intestinaux. Tous ces incidents disparaissent spontanément, que le traitement soit poursuivi ou interrompu. Toutefois, leur apparition pose la question d'intolérance aux sulfamides et doit provoquer un redoublement de la surveillance de ces malades.

b) *Troubles nerveux plus accusés*, mais s'effaçant à la suppression de la médication. On a parfois observé de légers troubles de la personnalité, de la dépression, des accès maniaques, du délire, sans qu'on puisse à proprement parler de psychoses. BARBELLION et GARIBALDI parlent d'hallucinations auditives. Ces troubles disparaissent dès que le traitement est suspendu; dans les cas qui le commandaient, le traitement a été poursuivi en abaissant les doses, et les phénomènes nerveux se sont rapidement atténués.

c) *Troubles graves*. Ce sont les atteintes nerveuses, périphériques ou centrales, qui provoquent des manifestations intenses et persistent après l'arrêt de la sulfamidothérapie. Les 50 cas (20 % de l'ensemble des accidents) que nous avons recueillis dans la littérature peuvent se décomposer comme suit :

1° Atteintes du système nerveux central :

4 cas de psychose,
3 cas de myélopathie,
1 cas d'encéphalomyélite,
plusieurs cas de sclérose latérale amyotrophique.

2° Atteintes du système nerveux périphérique :

31 cas de névrite et polynévrite,
6 cas de myopie transitoire,
1 cas de hoquet.

1° *Atteintes du système nerveux central.* — Le déclenchement des psychoses paraît uniquement concerner des sujets antérieurement atteints de troubles psychiques, sur lesquels les sulfamides ont une action aggravante. Dans certains cas, les doses reçues ont été importantes : 61 grammes en 17 jours, puis, après arrêt de 24 heures, 15 gr. 5 en 4 jours, et peuvent expliquer la persistance de la psychose un mois après suppression du médicament. Chez plusieurs malades, ROCH, MARTIN et NEESER ont observé, provoquées par le 62 GÉRARD, des atteintes du système nerveux avec atrophie musculaire et exagération des réflexes simulant, dans les cas les plus accusés, la sclérose latérale amyotrophique; l'évolution heureuse vers la guérison s'est d'ailleurs complètement différenciée de la marche inexorable de cette maladie.

SANTO a décrit un cas de myélopathie grave survenue chez un blennorragique après traitement ulironique; FISHER et ses collaborateurs ont rapporté une encéphalomyélite mortelle consécutive à l'administration de sulfamide. Enfin, LILIENTHAL a observé, chez un homme

traité à l'uliron une paraplégie à type de myélite transverse et persistant après la cessation du traitement.

2° *Atteintes du système nerveux périphérique.* — L'étude de 38 cas d'atteintes nerveuses périphériques à la suite de l'administration de sulfamides nous permet de penser que les symptômes de névrite et polynévrite apparaissent assez tardivement, entre le 6^e et le 40^e jour après la cessation du traitement, en moyenne au 20^e jour. Les doses n'ont pas toujours semblé responsables des accidents, puisque la névrite a pu survenir dans certains cas après l'administration de 15 grammes seulement de médicament. On relève cependant assez fréquemment l'emploi de doses massives. C'est ainsi que le malade de ORNSTEEN a reçu 130 gr. de sulfanilamide en 5 semaines. Chez celui d'ALDER, le traitement fut très prolongé. Dans l'observation de LILIENTHAL, les doses quotidiennes dépassaient 5 grammes. Des quatre malades de WIGTON, l'un reçut 58 grammes en 14 jours, l'autre 62 gr. 4 en 24 jours, le troisième 30 gr. 2 en 13 jours. Le dernier malade avait été traité par deux fois à quelques mois d'intervalle, et l'on peut penser que chez lui une certaine sensibilisation au produit a pu jouer dans l'apparition des symptômes toxiques.

Une grande majorité de ces observations a paru en Allemagne, où l'emploi de l'uliron est à peu près exclusif en sulfamidothérapie. Le fait que les malades ont outrepassé les doses prescrites en se soignant seuls est exclu, puisque précisément il s'agit d'observations rapportées en détail, par conséquent médicalement suivies. Il paraît plus probable que la préparation sulfamidée dite uliron présente une neurotoxicité particulière.

Les névrites et polynévrites ulironiques sont souvent précédées d'autres signes d'intolérance, cyanose, réaction fébrile. Elles présentent les principales caractéristiques des polynévrites toxiques. Localisées aux extrémités supérieures et inférieures ou aux extrémités inférieures seulement, elles débutent par des douleurs, des troubles ataxiques, avec faiblesse dans la flexion et de l'extension des chevilles et orteils, des poignets et des doigts, en particulier dans l'adduction des pouces. Ces phénomènes persistent sans amélioration pendant des semaines et des mois après cessation du traitement. L'examen électrique montre souvent un ralentissement de la réaction au courant électrique, un renversement de la formule polaire dans les muscles impliqués. La sensibilité subjective ou objective conserve, sauf rares exceptions, toute son intégralité. Lorsque les extrémités inférieures sont atteintes, on note, en face d'une diminution ou d'une abolition des achilléens, la conservation des réflexes rotuliens. Il peut exister une dystrophie musculaire progressive avec réaction de dégénérescence; parfois, au contraire, on remarque l'absence d'amyotrophie et de R.D.

Le pronostic doit être réservé. A côté de l'évolution fatale rapportée par EULER, l'amélioration est généralement très lente, et le rétablissement est long même lorsque le traitement classique est mis en œuvre. Il est possible qu'une infection ou une intoxication antérieure favorise l'apparition des phénomènes névritiques. Quant à l'existence et l'intensité des effets toxiques, ils paraissent dépendre à la fois de la susceptibilité du malade, de la dose par rapport au poids du corps, et enfin de la

capacité du rein à éliminer la drogue : tous facteurs que l'on retrouve pour chacune des complications sulfamidothérapiques.

On a cru constater que les névrites sulfamidiques s'observaient surtout chez les sujets qui accomplissaient un travail professionnel physique important. C'est pourquoi ENGELHARDT et BIRKENMAIER n'ayant relevé aucune complication nerveuse dans une série de 150 malades traités par l'uliron pendant leur hospitalisation, ont cherché si, effectivement, ce surmenage pouvait être considéré comme la cause de la névrite ulironique. Au cours de recherches expérimentales préliminaires il fut constaté que les pigeons dits «boulants», hauts sur pattes, réagissaient très précocement à ces sulfoconjugués par des symptômes nerveux périphériques. Les recherches furent donc poursuivies sur des animaux de ce genre. Les uns ont été constamment immobilisés dans de petites cages; d'autres ont été placés deux fois par jour pendant une demi-heure dans un tambour mobile de 75 cm. de diamètre.

Les symptômes névritiques se caractérisent chez le pigeon par une démarche vacillante et par l'appui total du pied, ce qui entraîne une lésion du talon. Des doses totales de 10 à 12 grammes, administrées en 35 jours, furent supportées sans aucun trouble par les animaux au repos. Par contre, les animaux obligés de se mouvoir présentèrent, dès le 10^e jour, la démarche névritique caractéristique, puis, à partir du 15^e jour, les lésions du talon. Les animaux témoins, soumis à ce régime d'exer-

cice forcé, ne présentèrent par ailleurs aucun signe pathologique.

En poursuivant les expériences, les auteurs constatèrent qu'avec des doses de 4 gr. 5 à 5 gr., ils arrivaient à déterminer des phénomènes de paralysie dans 100 0/0 des cas. Comparé à d'autres organo-soufrés, l'uliron n'a pas paru particulièrement neurotoxique.

L'apparition des polynévrites ulironiques reste donc difficile à expliquer. Elle pose un problème pathogénique que seules les recherches ultérieures pourront sans doute permettre de résoudre. Au point de vue pratique, ces accidents névritiques méritent d'être bien connus, car contrairement à ce qu'on observe au cours des autres complications sulfamidothérapiques, les lésions paraissent irréparables, l'amélioration pouvant rester très réduite, sinon nulle, après cessation du traitement. Les séquelles persistent pendant des mois, la paralysie peut s'accompagner d'atrophie progressive. Le traitement vitaminique B1 n'empêche pas les troubles nerveux d'apparaître. Leur traitement est celui de toutes les polynévrites : massage, électrothérapie, strychnine, vitamine B1. Les contre-indications au traitement sulfamidique seront, de ce point de vue, les infections et intoxications antérieures, en particulier l'alcoolisme.

La localisation oculaire des accidents nerveux permet un pronostic beaucoup plus favorable. Névrite optique, myopie transtoire, ont toujours disparu à la cessation du traitement sans laisser de séquelles. Parfois les troubles oculaires se répètent à chaque reprise du traitement,

ce qui permet de les interpréter comme une manifestation d'intolérance vis-à-vis des sulfamides. Dans certains cas, l'administration simultanée de sulfate de magnésie ou de fer a pu être mise en cause.

La névrite optique, qui généralement s'accompagne de phénomènes généraux tels que cyanose, céphalée, diarrhée, leucocytose, se manifeste par des troubles visuels tels que réduction considérable de la vision (jusqu'à 6/200), scotome, etc... La suppression de la médication permet la disparition des troubles en quelques jours.

Nous avons pu rassembler 6 cas de myopie transitoire qu'on explique actuellement non par des phénomènes paralytiques de l'accommodation, mais par une hypertension due à l'accumulation des sulfamides au niveau de l'œil. Ces symptômes ont rapidement disparu, sans laisser de trace, dès l'interruption de la sulfamidothérapie.

Une réaction nerveuse curieuse, qui n'a été observée qu'une seule fois, est celle du cas de hoquet rapporté par WYMAN. On sait que le hoquet est aujourd'hui considéré comme la manifestation de phénomènes toxiques, que ceux-ci soient de nature endogène ou exogène. Il est donc surprenant que la contraction spasmodique du diaphragme ne soit pas plus souvent observée au cours des intoxications médicamenteuses.

Les accidents nerveux de la sulfamidothérapie paraissent donc à la fois relativement fréquents et graves. Il est probable que la pénétration de l'uliron dans le tissu

nerveux est particulièrement importante et y détermine des perturbations profondes et durables. C'est là une nouvelle preuve de la nécessité des petites doses, employées prudemment, pour établir la sensibilité du malade à un médicament qui peut, dans certains cas, se comporter comme un véritable poison du système nerveux.



VII

LES ACCIDENTS GENITO-URINAIRES DE LA SULFAMIDOTHERAPIE

a) *Accidents urinaires.* — L'élimination des sulfamides, nous l'avons vu, s'effectue principalement par voie rénale. Ceci explique à la fois l'importance primordiale de l'intégrité de la fonction rénale, et la possibilité de complications urinaires au cours de la sulfamidothérapie.

Nous avons relevé en tout 22 cas dans la littérature dont trois mortels, ceux de RATHERY, de TAVAT et de TSAO. On notera que la proportion vis-à-vis de l'ensemble des accidents observés est relativement importante (9 0/0) et vient en quatrième, par ordre de fréquence. La gravité des phénomènes vaut également d'être soulignée. Il est vrai que, dans le cas de RATHERY, l'anurie s'accompagnait d'infarctus multiples donnant à penser que l'issue fatale fut plutôt imputable à la vaso-toxicité des sulfamides qu'à leur action élective sur le parenchyme rénal. En effet, les lésions constatées à l'autopsie, infarctus tubaires, pulmonaires, spléniques, dégénérescence graisseuse du foie, hypogranulocytose, les signes cliniques, douleur lombaire avec anurie consécutive, météorisme, évoquent les accidents qui caractérisent la crise nitritoïde abdominale arsénobenzolique, d'ordre

hémoclasique. Pour MILIAN, il s'agirait avant tout d'une paralysie vaso-motrice, les phénomènes observés n'en étant que les symptômes. La localisation urinaire ne représente pas une atteinte élective, mais participe à des troubles toxiques plus généraux.

Par contre, l'observations de TAVAT concernant une hémoglobinurie mortelle à la suite de l'injection de 4 gr. de prontosil, déjà intéressante par son caractère exceptionnel, met davantage en relief l'action toxique directe du sulfamide sur le rein. Nous n'avons malheureusement pas de détails sur cette observation parue en Turquie, mais nous pensons que d'importantes perturbations hématologiques devaient coexister avec cette manifestation urinaire, et peut-être la précéder. Le troisième cas mortel est celui de TSAO et concerne une anurie par obstruction lithiasique bilatérale. C'est là un accident d'ordre plus mécanique que toxique, mais non moins dangereux, sur lequel nous aurons à revenir ultérieurement.

Car, parmi les signes urinaires sulfamidiques, il convient de distinguer deux ordres d'accidents : les uns, dus sans doute aux phénomènes d'irritation dont divers chercheurs ont fait état, et qu'on retrouve parfois au niveau de la vessie et de l'urètre, plus souvent au niveau du rein, et prenant alors l'aspect clinique d'une néphrite aiguë, avec ou sans anurie et hématurie ; les autres, purement mécaniques, dus à la présence de concrétions cristallines, et réalisant des crises lithiasiques.

Laissant de côté des symptômes de cystite et urétrite, assez rares et trop bénins pour qu'on s'y arrête, nous nous limiterons, dans le premier groupe, aux atteintes

rénales. Les symptômes constants ont été la douleur lombaire et abdominale, en forme de colique néphrétique, et qui, pour MILIAN, serait due non pas à des lésions rénales, mais à un trouble vaso-moteur intense; en dehors d'une azotémie parfois inquiétante, on a pu observer en outre de l'oligurie, plus rarement de l'albuminurie, de la phosphaturie, de la cylindrurie, et une hématurie micro ou macroscopique signant, comme dans le cas de HANNS, une néphrite épithéliale d'intensité variable, avec ou sans participation pyélique. Dans trois cas, dont un mortel, nous trouvons de l'hémoglobulinurie.

Nous avons relevé 12 cas de symptômes néphritiques aigus consécutifs à l'administration orale ou veineuse de doses moyennes de sulfamide. Dans un cas d'anurie, un traitement mercuriel concomittant partageait, il est vrai, la responsabilité de ce produit. Il n'en reste pas moins que les organo-soufrés paraissent présenter une faible toxicité rénale, tandis que, d'autre part, il existe indéniablement chez certains malades une sensibilité rénale aux sulfamides, quelle que soit la dose donnée. Quant au produit, si dans certains cas l'hématurie apparaît quel que soit le dérivé administré, 1162 F ou 1399 F, sur 22 cas d'accidents urinaires on relève 10 fois, soit 45 %, l'emploi d'acétyl-sulfamydo-pyridine. A noter d'ailleurs que, sur ces 10 cas, 8 ont revêtu la forme lithiasique qui ne témoigne pas de la toxicité du produit, mais de sa tendance à la cristallisation dans une urine saturée.

On peut donc conclure, avec la majorité des auteurs qui se sont occupés de la question, que la sensibilité rénale témoignée par certains malades ne s'explique pas toujours par le produit utilisé, ni par les doses prescrites,

mais uniquement par le *terrain*, facteur que l'on retrouve d'ailleurs au premier plan de toutes les formes de complications de la sulfamidothérapie.

Comment les dérivés sulfamidiques agissent-ils sur le rein? Les lésions parenchymateuses constatées expérimentalement sont rares et peu intenses. MARSHALL n'a pu constater sur le chien qu'un seul cas de vacuolisation modérée des cellules qui tapissent les tubes de Henlé et les canaux collecteurs. Les phénomènes toxiques observés revêtent plus souvent la forme d'une diminution temporaire de la fonction rénale, que celle d'une lésion permanente, même après des doses massives. Chez l'animal, la toxicité aiguë des sulfamides sur le rein paraît donc relativement peu élevée, puisque, expérimentalement, on n'obtient jamais de lésions définitives amenant des signes d'intoxication chronique.

Mais il serait imprudent de transposer ces constatations à l'homme, chez qui le processus d'élimination est assez différent. Chez l'animal, c'est surtout sous la forme libre que les sulfamides sont excrétés dans l'urine. Dans l'organisme humain, nous l'avons vu, ces produits s'éliminent sous une forme libre et sous une forme conjuguée. Le taux d'élimination de cette seconde forme, qui est précisément toxique, est assez élevé dès le début de l'élimination, et même augmente par la suite au détriment de la forme libre. C'est pourquoi les sulfamides sont plus toxiques chez l'homme que chez l'animal. Néanmoins, les observations cliniques permettent de penser qu'aucune lésion durable du tissu rénal ne paraît à redouter.

Les accidents urinaires constatés relèvent plus fréquemment, semble-t-il, d'un trouble fonctionnel que d'une lésion tissulaire. A côté d'une oligurie pouvant aller jusqu'à l'anurie, les variations de la sécrétion rénale, bien étudiées par BARBELLION et GARIBALDI chez des malades soumis au traitement sulfamidique, nous apportent de précieux renseignements. La recherche de l'albuminurie, l'établissement de la constante d'Ambard, la détermination de l'élimination de la phénolsulfophtaléine, effectués systématiquement avant, pendant et après le traitement chez les malades ne présentant aucun signe urinaire clinique, montrent que la fonction rénale est presque toujours troublée par l'administration des sulfamides.

Ces examens portent sur plus de 200 malades. Sur 150 recherches d'albumine, ces auteurs n'ont pas décelé un seul cas d'albuminurie, même en présence de cylindrurie. Celle-ci n'a d'ailleurs été constatée que dans un seul cas, et était survenue après l'absorption de 5 gr. de 1162 F le premier jour, 3 gr. le second. La présence de cylindres et d'hématies dans l'urine s'accompagnait de fatigue considérable et de cyanose.

Déterminée dans 13 cas, la constante d'Ambard paraît assez souvent défavorablement influencée par le traitement. Par exemple, les auteurs citent un malade qui, après avoir absorbé 12 gr. de médicament, passe de 0,070 à 0,098.

L'action des sulfamides sur l'élimination de la P.S.P. recherchée dans 36 cas paraît également notable. Après un traitement de 18 jours totalisant 54 grammes, tel sujet passe d'une P.S.P. de 70 0/0 à un chiffre de 35 0/0;

après 81 gr. donnés en 27 jours, ce taux s'abaisse à 30 0/0, s'y maintient 26 jours après la cessation du traitement, et ne s'élève 86 jours après qu'à 45 0/0.

Tel autre sujet enfin passe de 60 à 30 0/0 après 67 gr. reçus en 14 jours; 13 jours après l'arrêt du traitement, la P.S.P. n'est encore qu'à 45 0/0.

Ainsi, en l'absence de toute atteinte rénale antérieure, et de tout accident urinaire aigu au cours du traitement, il est indéniable que les sulfamides abaissent l'activité fonctionnelle du rein. Il est alors aisé de comprendre qu'en présence d'un certain degré d'insuffisance rénale, ou d'une fragilité rénale initiale, l'action toxique sulfamidique s'amplifie et provoque des troubles pouvant, dans certains cas, revêtir un caractère d'extrême gravité, que leur relative rareté ne doit cependant pas faire oublier.

Concrétions urinaires. — Nous avons relevé 8 cas d'accidents anuriques par obstruction lithiasique. En fait, il ne s'agit pas exactement de calculs urinaires, mais de concrétions cristallines dues à l'hypersaturation de l'urine par la sulfamydopyridine, produit que l'on retrouve régulièrement employé dans toutes ces observations. Le taux sanguin de l'acétyl sulfamydopyridine peut, dans ces cas, être peu élevé. Mais dans l'urine on trouve des quantités pouvant atteindre 90 mgm. par 100 cc. (SOUTHWORTH.)

Cliniquement, on assiste à une crise lithiasique classique, avec douleurs lombo-abdominales vives, nausées et vomissements, azotémie. L'hématurie qui est souvent présente ne revêt pas un caractère de gravité, car elle résulte des petits traumatismes provoqués au niveau de

la muqueuse par les cristaux, plutôt que de lésions du parenchyme rénal. La pression rétrograde due à l'obstruction paraît également responsable des hématuries, ainsi que des hémorragies en forme de pétéchies à localisation pyélo-urétérale semblent le prouver.

L'examen cystoscopique décèle généralement la présence de concrétions molles, que l'on peut dissoudre à l'eau chaude. Le diagnostic radiologique reste sans valeur, ces cristaux étant perméables aux rayons X. La pyélographie intraveineuse montre l'absence uni ou bilatérale d'excrétion urinaire. Le passage d'une sonde, en permettant l'évacuation normale de l'urine, entraîne l'amélioration clinique. A défaut de libération des voies excrétrices par le cathétérisme, la néphrostomie ou la pyélotomie d'urgence s'impose. Dans tous les cas, seule une rapidité de décision et d'intervention évite la mort par urémie.

En présence de symptômes tels que colique néphrétique et hématurie au cours d'un traitement à la sulfapyridine, on doit penser à la possibilité d'une obstruction pyélo-urétérale par les cristaux de ce produit. Quant à la prévention de ces accidents lithiasiques, elle semble se limiter à la prudence dans le choix des doses, et à des mesures de diurèse. Le pH urinaire n'intervient en aucune façon dans la formation des concrétions, et l'administration de bicarbonate de soude pour neutraliser l'urine n'en a pas empêché la production dans les cas de TSAO.

Si cette complication de la sulfamidothérapie paraît rare en regard de tous les accidents, on n'en doit pas moins retenir que sur les 8 observations publiées, 5 sont

dues à TSAO et ses collaborateurs dans une série de 40 enfants, ce qui donne la proportion considérable de 12.5 0/0. Ces auteurs cherchent dans l'état de dénutrition et d'avitaminose de leurs petits malades l'explication de cette fréquence. L'enfant paraît plus que l'adulte exposé à cet ordre de complication, puisque chez les 40 adultes de TSAO le traitement à la sulfapyridine et bicarbonate de soude n'a pas donné une seule hématurie ni un seul cas de concrétions urinaires.

Les complications urinaires de la sulfamidothérapie apparaissent dans des délais variables, en général de 1 à 6 jours après la première dose. Mais si, dans certains cas, les accidents sont apparus après administration de doses massives, dans l'ensemble on peut dire qu'ils ne paraissent fonction ni de la dose, ni de la durée du traitement, mais bien plutôt du terrain du malade et de sa perméabilité rénale. De même que la durée d'élimination du produit varie d'un sujet à l'autre et semble indépendante des conditions d'administration des sulfamides, de même l'apparition des phénomènes toxiques au niveau de l'appareil urinaire paraît soumise à ces mêmes facteurs individuels de susceptibilité que l'on retrouve pour tous les accidents de cette thérapeutique.

De ce qui précède, on peut déduire deux règles d'ordre pratique :

1° Ne jamais instituer un traitement sulfamidique avant de s'être assuré de la parfaite intégrité des fonctions rénales du malade, celles-ci devant également être contrôlées en cours de traitement.

2° Dès l'apparition de symptômes urinaires, faire appel aux mesures diurétiques qui peuvent éviter la cessa-

tion du traitement, et, devant des signes d'anurie par lithiase, recourir aux manipulations et même à l'intervention qui libéreront les voies excrétrices des concrétions qui les obstruent.

Enfin, on se rappellera qu'une insuffisance rénale ne favorise pas seulement les accidents urinaires, mais que bien des phénomènes toxiques survenus sans doute par accumulation, et se manifestant à d'autres niveaux, s'expliqueraient dans plus d'un cas par une atteinte rénale, soit antérieure, soit secondaire à la sulfamidothérapie.

b) *Action des sulfamides sur le testicule.* — Etudiée d'abord expérimentalement, l'action des sulfamides sur l'activité testiculaire paraît encore discutable. Les recherches sur l'animal, puis sur l'homme, indiquent qu'il s'agirait d'une diminution du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes.

LEVADITI et VAISMAN, recherchant l'action de la p.-amino-phénylsulfamide et de l'azoïque sulfaminé, considèrent l'abaissement de l'activité testiculaire comme secondaire à un arrêt de croissance de l'animal. S'ils n'ont pas observé la suppression de la spermatogénèse chez le lapin et la souris adultes, dans cette dernière espèce, cependant, et à la condition d'expérimenter sur des sujets jeunes, en voie de croissance, ils ont noté que les deux premiers produits enrayent le développement de l'animal. La diminution de la sécrétion spermatique secondaire à cet arrêt de croissance se traduit par l'abaissement de la quantité de sperme recueillie par ponction épидидymaire, et du nombre et de la vitalité des spermatozoïdes. LEVADITI et VAISMAN considèrent cette inhi-

bition de la fonction testiculaire non pas comme la conséquence d'une action hypozoospermique spécifique, mais comme un phénomène de carence alimentaire. les dérivés benzéniques ayant été administrés *per os*.

Sur l'animal encore, PALAZZOLI et NITTI. BOVET et LEVINSON. PAUTIER, WORINGER, BOY et LAUGIER. n'observent aucune modification appréciable.

Ayant soumis 10 cobayes au traitement sulfamidique. DUREL trouve dans 3 cas un abaissement sensible de la spermatogénèse. FARELL, qui a fait les mêmes constatations, pense qu'il ne s'agit pas d'une altération de la spermatogénèse, mais de la destruction des spermatozoïdes emmagasinés dans les voies génitales, d'une spermatoxie. Car on sait que les sulfamides s'éliminent en quantité appréciable par les glandes génitales qui s'ouvrent dans l'urètre postérieur. Cette hypothèse donnerait l'explication du caractère essentiellement transitoire de l'oligospermie sulfamidique.

Les recherches effectuées chez l'homme ont donné des résultats assez concordants, exception faite de ceux de GROLLET et LAURENT-GÉRARD, pour qui la médication serait sans action sur le testicule. BARBELLION et son élève TORRÈS-LÉON considèrent comme certaine l'action inhibitrice des organo-soufrés sur la spermatogénèse, action qu'ils ont observée dans 69 0/0 des cas étudiés par eux. L'intensité de cette inhibition serait telle que le nombre des spermatozoïdes diminuerait de moitié. Mais ces troubles ne paraissent pas être en relation directe avec la dose administrée. Dans certains cas, une faible dose suffit à retentir gravement sur la spermatogénèse. Ici encore on est amené à parler du rôle du terrain et de la maladie.

Cette inhibition, sur laquelle les auteurs paraissent aujourd'hui s'accorder, est en tout cas assez éphémère, les troubles s'amendant spontanément, au moins d'une façon partielle, après élimination du médicament. Pourtant JAUBERT et MOLTZ ont signalé leur persistance trois mois après la fin du traitement.

Nous croyons pouvoir nous en tenir aux conclusions de DUREL qui, après avoir affirmé la réalité de l'action inhibitrice des organo-soufrés sur le nombre et la mobilité des spermatozoïdes, pense qu'une telle inhibition transitoire n'amène jamais la stérilité définitive, et ne saurait être considérée comme un obstacle à la sulfamidothérapie.

VIII

LES ACCIDENTS HEPATOBILIAIRES ET DIGESTIFS DE LA SULFAMIDOTHERAPIE

Les atteintes hépatobiliaires et digestives constituent des symptômes toxiques fréquents au cours de la sulfamidothérapie. Les uns sont bénins, et disparaissent spontanément. Les autres sont graves, nécessitent l'arrêt de la médication, et peuvent entraîner des complications mettant en péril l'existence même du malade.

L'ensemble de ces troubles apparaît avec une fréquence que DOUKAN estime à 15 0/0 des malades traités, et à 11 0/0 des accidents observés.

a) *Symptômes gastro-intestinaux.* — Apparus 24 à 72 heures après le début du traitement, ils sont aussi bénins que fréquents, et difficiles à apprécier dans leur proportion exacte, car ils forment les réactions classiques de la médication. DOUKAN les estime à 5,4 0/0 de l'ensemble des accidents, et les observe chez 7,2 0/0 des malades traités. On a noté de l'anorexie, des nausées et des vomissements, des douleurs abdominales, une diarrhée persistant 24 heures, tous ces signes s'effaçant généralement spontanément. L'adulte paraît en être plus souvent frappé que l'enfant, chez qui une anorexie et des

vomissements persistants posent le problème sérieux de la déshydratation.

GENNERICH rapporte l'observation d'une hémorragie intestinale survenue à la suite de l'administration d'uliron, et qui a guéri en trois jours. Certains auteurs pensent que ces incidents gastro-intestinaux ne commandent pas la suspension du traitement, si le malade peut être soumis à une surveillance étroite. D'autres préconisent la diminution des doses, d'autres enfin préfèrent l'arrêt de la médication en cause.

b) *Troubles hépatobiliaires.* — Ils sont à la fois plus rares et plus sérieux; leur apparition implique l'arrêt immédiat du traitement. DOUKAN estime leur fréquence à 7,2 0/0 des malades traités, à 5,4 0/0 de l'ensemble des accidents. Nos statistiques arrivent au chiffre de 5.8 0/0. Parfois, il s'agit d'un léger subictère sans gravité, survenant plus particulièrement chez des insuffisants hépatiques. Dans les cas plus accusés, au subictère s'ajoutent de la pâleur, des douleurs épigastriques, un état fébrile: le pouls est petit, rapide, léger; des pigments biliaires apparaissent dans l'urine.

Les ictères observés au cours de la sulfamidothérapie sont de deux types: ictère par hépatite, ictère hémolytique grave, avec anémie secondaire nécessitant des transfusions. Leur apparition est généralement rapide, mais l'observation de LOCKWOOD, qui relève 18 jours après la cessation du traitement une hyperthermie à 41°, de l'ictère, une hépato-splénomégalie, enfin tous les signes d'un ictère hémolytique tardif, paraît se rattacher aux « ictères médiateurs » de la chimiothérapie, bien étu-

diés par TZANCK et LAYANI. De même, le cinquième cas de GARVIN concerne l'apparition d'une hépatite toxique accompagnée d'une dermatite exfoliatrice 43 jours après la dernière dose de sulfamide.

Sans nous arrêter aux ictères légers fréquents et sans intérêt, nous avons pu rassembler 14 observations détaillées d'atteintes hépatobiliaires consécutives à la sulfamidothérapie, et comprenant 10 cas d'hépatite toxique avec 7 guérisons et 3 morts; 2 cas d'ictère, 1 cas d'atrophie jaune aiguë mortelle, et 1 cas de nécrose mortelle, soit 5 issues fatales (35 0/0) et 9 guérisons. Si les observations de complications hépatobiliaires sont rares, on voit cependant que leur gravité commande qu'on en tienne compte.

L'observation de CLINE concerne un jeune homme de 18 ans à qui avaient été prescrites des doses excessives de sulfanilamide : 5 gr. 2 le premier jour, 4 gr. le second, 2 gr. 6 le troisième, 1 gr. 3 le quatrième, jusqu'à un total de 45 gr. Après une pause de deux semaines, le traitement fut repris jusqu'à l'apparition de troubles gastro-intestinaux et l'aggravation rapide de l'état. L'index ictérique atteignit 133, puis 166; le nombre des leucocytes s'éleva à 14.176. A l'autopsie, l'examen microscopique permit de constater la rupture massive des lobules du foie, la séparation des fragments en groupes cellulaires non différenciés, la dégénérescence graisseuse du tissu hépatique, la disparition du pigment biliaire. Cette destruction massive des cellules hépatiques paraît exceptionnelle.

Les cinq cas de GARVIN apportent d'intéressants détails sur la réalité de l'hépatite toxique sulfamidique.

Ces observations sont d'autant plus probantes qu'aucune autre médication n'a pu être incriminée. Dans trois cas, l'atteinte hépatique s'accompagnait d'une dermatite exfoliatrice, et, dans un cas, d'anémie hémolytique, ce qui souligne bien la nature toxique de la réaction hépatique. La mort est survenue dans ce cas compliqué de troubles de l'hématopoïèse. Un des malades de GARVIN était un alcoolique. Il est probable que cette intoxication chronique avait sensibilisé le foie de ce sujet. Mais d'une part nombre d'alcooliques supportent fort bien les sulfamides; d'autre part, les phénomènes hépatiques ont été particulièrement bénins chez ce malade.

L'étude de ces quelques observations de complications hépatiques de la sulfamidothérapie ne permet aucune conclusion d'ensemble quant aux conditions de leur apparition. Sans doute l'importance des doses explique-t-elle l'atrophie jaune du foie qui enleva le malade de CLINE. BANNICK et BROWN attribuent leurs deux cas d'hépatite mortelle aux lésions hépatiques dont leurs malades étaient antérieurement atteints. Ces auteurs pensent que le traitement sulfamidique peut faire progresser une affection hépatique préexistante, et jusqu'à un degré où la régénération devient impossible. LONG, qui a publié une observation d'ictère avec grosse diminution de la fonction hépatique, pense au contraire que les ictères ou autres atteintes antérieures du foie ne constituent pas nécessairement une contre-indication au traitement sulfamidé.

Si les grandes insuffisances hépatiques au cours de la sulfamidithérapie sont rares, elles ne paraissent pas, comme AMIRIAN l'a écrit dans sa thèse, le privilège des

sujets âgés. L'intégrité du galactose au cours de l'administration des sulfamides chez les sujets jeunes prouve que le produit lèse peu la cellule hépatique. Par contre, la fréquence des résultats élevés de l'indice bilio-plasmatique après institution du traitement sulfamidique prouve l'existence d'une atteinte fonctionnelle, d'ailleurs légère, du système réticulo-endothélial.

Malgré la rareté des accidents observés, il paraît prudent de considérer les lésions hépatiques, comme des contre-indications absolues à la sulfamidothérapie. En cas d'atteintes du foie et de la vésicule biliaire, si le traitement s'impose, il ne saurait être trop prudent.

En somme, quel que soit l'appareil étudié, l'action des sulfamides se retrouve identique à tous les niveaux : absence de toxicité sur les tissus, mais abaissement de l'activité fonctionnelle des différents organes. Malgré le polymorphisme des manifestations, il semble bien que la cause profonde et le mode d'action restent les mêmes.

IX

MANIFESTATIONS TOXIQUES DIVERSES DE LA SULFAMIDOTHERAPIE

Il nous reste à mentionner quelques symptômes toxiques sulfamidiques qui ne méritent pas une étude étendue, soit parce qu'ils ont été rarement observés, soit parce que leur évolution bénigne n'en font pas un obstacle sérieux à la sulfamidothérapie. C'est ainsi que nous envisagerons successivement les réactions fébriles, les complications articulaires, enfin les symptômes cardiovasculaires.

a) *Réactions fébriles.* — Il est évidemment délicat, au cours d'une maladie infectieuse, d'établir la responsabilité du traitement dans l'apparition de l'hyperthermie. Celle-ci sera néanmoins attribuée à la médication et non à l'infection toutes les fois que son début sera brusque, inexpliqué, et situé après plusieurs jours de température normale; toutes les fois aussi qu'elle s'accompagnera non pas des symptômes de l'infection primaire, mais d'autres manifestations toxiques; enfin lorsque, malgré l'élévation de la température, le sujet ne paraît pas cliniquement malade. Ces poussées fébriles disparaissent à la cessation du traitement. Dans certains cas qui le commandaient, la sulfamidothérapie poursuivie à des doses

abaissées n'a pas empêché le retour à l'apyrexie, mais les délais observés ont été quelque peu prolongés vis-à-vis de la chute thermique à la suppression de la médication.

Cette réaction fébrile paraît relativement fréquente, bien que les estimations varient entre 6.5 0/0 pour DOUKAN, et 15.6 0/0 des cas pour HAGEMAN et BLAKE. S'il n'y a pas de prédominance de sexe, cette manifestation paraît plus rare chez l'enfant que chez l'adulte.

La fièvre apparaît plus ou moins rapidement, entre le quatrième et le treizième jour, le plus souvent entre le septième et le dixième jour du traitement. Mais il n'est pas impossible de l'observer après diminution ou même cessation du traitement. Ce fait permet de penser que ces phénomènes toxiques sont dus non pas à la concentration actuelle du produit dans l'organisme (peut-être par accumulation), mais plutôt à la présence de sulfamide, ou de sa forme conjuguée, agissant, quelle qu'en soit la quantité, comme antigène.

La réaction fébrile observée au cours de la sulfamidothérapie peut revêtir trois types différents :

Le plus souvent, il se produit une élévation lente de la température à partir du quatrième jour du traitement, et augmentant par degré chaque jour, jusqu'à des chiffres parfois très élevés (plus de 41° dans certains cas). La température redevient normale après cessation du traitement.

Dans un second type, la température redevient spontanément normale en 24 ou 48 heures.

Enfin, mais plus rarement, l'hyperthermie débute 24 heures après la première dose et s'accompagne d'au-

tres phénomènes toxiques, tels que des frissons. Cette forme paraît surtout survenir chez les sujets peu tolérants aux sulfamides, et ayant fait auparavant des complications sulfamidothérapiques. Il s'agit alors d'une véritable sensibilisation due au traitement antérieur. Un mois, ou un an plus tard, une dose infime (0 gr. 6 dans certains cas) est alors suffisante pour déclencher en quelques heures chez ces malades hypersensibles une réaction intense : céphalée, frissons, douleurs abdominales, leucocytose pouvant atteindre 30.000 par mm³, enfin hyperthermie à 40 ou 41°.

La réaction fébrile n'est jamais isolée, mais accompagne le plus souvent une éruption, de l'ictère, des troubles sanguins, en particulier de l'éosinophilie dans la moitié des cas, une hyperleucocytose presque régulière, exceptionnellement une leucopénie secondaire.

b) *Complications articulaires.* — Nous ne possédons qu'une seule observation de douleurs et exsudats dans les articulations du genou après un traitement au pron-tosil. Le malade de DOZZI, après avoir pris la veille 5 gr. de sulfamide en une dose, ressentit des douleurs articulaires éphémères au niveau des genoux, des coudes, des petites articulations des pieds. SCHLESINGER parle de signes d'arthrite, sans donner d'observations précises.

Sans doute, dans certains cas, les crises articulaires peuvent poser un problème diagnostique délicat, soit lorsqu'elles surviennent chez un rhumatisant ancien, soit que l'infection primaire qui a commandé la sulfamidothérapie puisse être rendue responsable des acci-

dents articulaires (en particulier chez les blennorragiques). TZANCK, qui a bien étudié les rhumatismes de la chimiothérapie antisyphilitique, et qui, chez 12.970 consultants ayant présenté 1.729 accidents, relève 215 cas de manifestations articulaires, pense qu'un grand nombre d'arguments sont en faveur de leur nature « réactionnelle », qu'il s'agisse d'anaphylaxie, d'allergie, d'hypersensibilité, d'idiosyncrasie ou d'intolérance. Cliniquement, ces manifestations sont identiques, quel que soit le médicament chimiothérapique en cause, et peuvent présenter pour une même substance des types cliniques différents. Les sujets atteints de complications articulaires présentent en général, ou simultanément, ou ultérieurement, de l'urticaire, des érythèmes, qu'il faut considérer comme des réactions de même signification.

Malgré la rareté des réactions articulaires sulfamidothérapiques, nous pensons que celles-ci peuvent être assimilées, pathogéniquement et cliniquement, aux rhumatismes de la chimiothérapie.

c) *Complications cardio-vasculaires.* — Les sulfamides sont des vasculo-toxiques. Ainsi s'expliquent de nombreuses complications que nous avons dû placer, étant donné leurs localisations topographiques, à des chapitres différents, mais que nous rappellerons ici. Des états hémorragiques se manifestant par des pétéchies, du purpura hémorragique, des ulcérations scorbutiques des gencives et de la bouche, des hémorragies intestinales, des hématuries, devront être rapportés à une atteinte du système vasculaire par les sulfamides. Une augmentation de la fragilité capillaire a été signalée par SCHLESINGER

au cours de traitements prolongés. MOURIQUAND, administrant au cobaye de fortes doses d'organo-soufrés, a provoqué chez cet animal un syndrome scorbutiforme avec tendance aux hémorragies, et présence d'hémorragies sous-cutanées et musculaires.

Expérimentalement, les sulfamides paraissent sans action sur les fibres musculaires lisses. Myocarde et tuniques vasculaires ne devraient donc pas être atteints par leur administration. En pratique, on ne constate guère de modification de la tension. Dans certains cas, on a bien noté un léger abaissement de la maxima. Mais cette hypotension, observée chez des blennorragiques, peut être attribuée à la gonococcie.

Si, fonctionnellement, le myocarde doit échapper à l'action toxique des sulfamides, les fortes doses de ces composés peuvent cependant exercer, exceptionnellement il est vrai, une influence nocive sur le cœur. Témoin l'observation de DOZZI, concernant un homme de 27 ans, atteint d'une angine à streptocoque hémolytique. Le malade — un médecin — prend 4 gr. 8 de sulfamide en une dose, qui provoque trois heures plus tard des bourdonnements d'oreille, des nausées, des étourdissements. L'angine disparaît, la température redevient normale; le pouls est à 80, la respiration à 20. Mais quatre jours plus tard apparaît de l'irrégularité du rythme cardiaque. L'électrocardiogramme donne un rythme nodal et des signes de dégénérescence du myocarde. Sans pouvoir conclure que les sulfamides sont susceptibles de provoquer des lésions cardiaques et de l'arythmie, nous rapprocherons de ce cas les deux observations similaires de GRIFFITH, les troubles cardiaques ayant disparu à

l'arrêt de la médication. D'autre part, RATCLIFFE, qui avait donné à un flamant de 7 kgs des doses quotidiennes de 3, 6 et 9 gr., a constaté à l'autopsie de l'animal une dégénérescence intense du myocarde. On retiendra cependant que le malade de DOZZI avait présenté antérieurement des crises de tachycardie paroxystique, et que l'animal de RATCLIFFE était atteint d'un ulcère à streptocoques. La sulfamidothérapie, qui à elle seule ne saurait déterminer des accidents toxiques au niveau du cœur, n'en doit pas moins, lorsqu'elle s'adresse à un malade cardiaque, être maniée avec une extrême prudence.

*
**

Ainsi, des multiples manifestations toxiques observées au cours de l'utilisation thérapeutique des sulfamides, se dégagent l'imprévisibilité et le polymorphisme de symptômes attribuables pourtant à une cause unique. Et ce sera l'objet de notre dernier chapitre que de tenter de dégager la pathogénie de ces accidents et les règles tendant à en éviter ou à en limiter l'apparition.

X

ESSAI D'INTERPRETATION PATHOGENIQUE ET CONTRE-INDICATIONS DE LA SULFAMIDOTHERAPIE

La diversité clinique des phénomènes toxiques apparus au cours de l'administration des sulfamides, l'inconstance de leurs conditions d'apparition, rendent difficile toute interprétation pathogénique. Il paraît cependant possible, à la lumière des observations que nous venons de passer en revue, de ranger les accidents en deux grands groupes, quelles que soient la nature et la localisation des troubles constatés :

- a)* accidents dus à l'intoxication;
- b)* accidents dus à l'intolérance.

Dans le premier groupe, nous placerons tous les phénomènes toxiques provoqués par l'absorption de fortes doses, que celles-ci soient quotidiennement importantes, ou simplement administrées de façon prolongée. On objectera que cette dose toxique paraît éminemment variable d'un individu à l'autre. Mais on sait que la dose ingérée ne signifie rien, et que seule importe la quantité de produit circulant dans l'organisme. Les phénomènes toxiques sont donc davantage sous la dépendance du

pouvoir d'élimination du sujet traité, que de la dose absolue qu'il a reçue. On voit alors tout l'intérêt de la recherche systématique de la sulfamidémie et de la sulfamidurie au cours du traitement, au moins à ses débuts. Une fois connu le rythme de l'élimination, la dose peut être fixée avec le maximum de sécurité. Toutefois, cette détermination du taux sanguin thérapeutique n'a rien d'absolu ni de définitif : un même chiffre sera, suivant les individus, curatif, inactif, toxique ou inoffensif. Ces recherches de laboratoire, pour garder toute leur valeur, doivent être confrontées avec les signes cliniques et les effets thérapeutiques obtenus. Les doses toxiques seront ainsi fixées pour un sujet donné, pour un moment précis de sa maladie, dans les conditions actuelles de sa vie. Mais l'évolution de l'affection, les changements d'existence (lever), sont autant de facteurs susceptibles de modifier à tout moment le seuil de toxicité.

Dans le second groupe, nous placerons tous les phénomènes d'intolérance apparus après l'administration d'une dose reconnue manifestement insuffisante pour provoquer une intoxication dans les conditions normales. Il s'agit alors d'une hypersensibilité, à la faveur de laquelle une quantité habituellement inoffensive précipite, chez un sujet intolérant, des symptômes allergiques, et amène des manifestations toxiques analogues à celles qui apparaissent chez l'individu normal après une forte dose. Le mécanisme de cette intolérance, bien qu'ayant suscité d'innombrables recherches, demeure encore assez discuté. Il soulève le très vaste problème de l'idiosyncrasie et de l'anaphylaxie. Le parallélisme des manifestations d'intolérance sulfamidique et des mani-

festations sériques permet, dans le cas de petites doses, de penser que certains sujets présentent vis-à-vis des organo-soufrés une intolérance naturelle, innée, et par conséquent permanente. La reproduction des accidents à chaque nouvelle administration de la drogue prouve bien qu'il s'agit là d'une réaction propre à l'organisme du sujet.

Parfois, c'est au cours d'une seconde série de doses que les accidents sont observés. Cette intolérance acquise, permanente ou temporaire, relève en fait d'un état anaphylactique, l'individu étant plus sensible au second traitement qu'au premier. Il doit alors être possible de le désensibiliser par des dons répétés de très faibles doses. Mais, fait curieux, observé par de nombreux chercheurs, aucun test ne met régulièrement en évidence chez ces individus l'existence d'une sensibilité particulière.

Le mécanisme de ces réactions morbides a donné lieu à diverses hypothèses. Pour MILIAN, qui a bien étudié les phénomènes toxiques dus aux antisypilitiques chimiques, il s'agit d'une action élective sur le système nerveux végétatif. Une dose thérapeutique et non toxique peut produire des accidents chez les individus prédisposés par une altération préalable du système vago-sympathique, soit au niveau de ses éléments nutritifs et régulateurs, soit dans ses centres médullaires ou ses terminaisons périphériques. On entrevoit toute la diversité des symptômes ainsi provoqués. L'hypothèse d'une action toxivasculaire des sulfamides peut rentrer dans le cadre de cette conception, en expliquant par un trouble vaso-

moteur les états congestifs et les perturbations hématalogiques.

Pour d'autres auteurs, l'insuffisance hépatique paraît jouer le premier rôle dans les manifestations toxiques sulfamidiques. La nature des troubles, l'efficacité thérapeutique des extraits hépatiques, l'élévation de l'élimination de la substance d'Oriel qui, comme dans toute manifestation allergique, paraît avoir son maximum à l'acmé des manifestations cutanées, peuvent être autant d'arguments à invoquer dans l'explication pathogénique des accidents sulfamidiques.

Qu'il s'agisse d'intoxication ou d'intolérance, le produit ne reste pas seul en cause, et son comportement est régi par un facteur individuel, le terrain et ses réactions, qui s'affirme également dans le polymorphisme des accidents. Etant admise leur unité étiopathogénique, comment expliquer que les troubles prennent un aspect uniquement hématologique chez l'un, cutané chez l'autre, nerveux chez un troisième? La question de prédisposition individuelle paraît indiscutable, puisque des manifestations ictériques, par exemple, ont pu être observées de préférence chez des sujets porteurs antérieurement d'une atteinte hépatique, latente, ou avérée. Mais il semble qu'actuellement l'insuffisance des renseignements recueillis pour chaque observation puisse accentuer ce caractère polymorphe peut-être plus apparent que réel. Les recherches effectuées chez les sujets supportant bien le traitement permettent de supposer que, dans tous les cas de complications, des altérations hématologiques, hépatiques, rénales, auraient peut-être été

observées, même si elles ne donnaient lieu à aucun symptôme pathologique. On peut alors envisager ces accidents comme un syndrome dominé par des phénomènes localisés au point de moindre résistance de l'organisme. L'apparition simultanée de plusieurs de ces signes vient renforcer cette hypothèse. Les accidents de la sulfamidothérapie constitueraient une seule et même entité pathologique prenant des masques différents selon la prédominance de tel ou tel symptôme. Cette conception reste à démontrer par l'analyse minutieuse des réactions organiques au cours des manifestations toxiques de la sulfamidothérapie, non seulement au niveau de l'appareil qui paraît le siège des troubles, mais encore, et surtout, pour les organes qui ne paraissent pas participer aux accidents. Ainsi réussirait-on à jeter la lumière sur une pathogénie encore obscure dans bien des cas.



Les déductions pratiques qui s'imposent de ces considérations peuvent se résumer comme suit :

Les divers appareils et organes pouvant être lésés par l'action des sulfamides, toute insuffisance antérieure contre-indique formellement l'utilisation de ces produits : insuffisance rénale au premier chef, puisque du pouvoir éliminateur du rein dépend en fait la toxicité relative des doses administrées ; lésions hépatiques, ictère, tendance aux hémorragies, leucopénie, neutropénie, anémie (taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 30 %). De plus, les faits d'intolérance relevés dans le passé du malade, qu'il s'agisse des organo-soufrés ou de

toute autre substance chimiothérapique, doivent faire renoncer à cette médication.

D'autre part, étant donnée la possibilité d'apparition de troubles au cours du traitement, la sulfamidothérapie ne doit être appliquée qu'aux malades susceptibles d'être suivis de près.

Enfin, si la plupart des médicaments ne sont pas contre-indiqués au cours de la sulfamidothérapie, on saura cependant supprimer les aliments riches en soufre, les produits soufrés, et les purgations alcalines susceptibles de provoquer des perturbations hématologiques graves. Aux premiers signes d'intolérance, certaines mesures prises précocement atténueront la gravité des accidents : arrêt du médicament, accélération de son élimination par des diurétiques et des boissons abondantes, éphédrine dans le cas de prurit, hépatothérapie, transfusions sanguines massives, nucléotides de pantose, dès qu'apparaissent des perturbations hématologiques.

XI

CONCLUSIONS

1° Les sulfamides, antibactériens puissamment actifs, sont parfois à l'origine d'accidents plus ou moins graves, mais ayant pu dans un certain nombre de cas entraîner la mort.

2° Les accidents sulfamidothérapeutiques, le plus souvent complexes, peuvent être d'ordre hématologique, cutané, génito-urinaire, neuro-musculaire, hépatobiliaire et digestif, articulaire, cardio-vasculaire, et s'accompagnent ou non de réaction fébrile.

3° Ces symptômes polymorphes, de pathogénie encore mal définie, soulèvent, comme les autres accidents de la chimiothérapie, le problème de l'intoxication et de l'intolérance, dans lequel le produit et la dose peuvent souvent être moins importants que le facteur individuel.

4° Devant l'inconstance des conditions favorisant l'apparition des phénomènes toxiques, les sulfamides ne sauraient être automatiquement incriminés. C'est d'ailleurs la virulence de la maladie, et l'état de résistance du malade qui doivent en fixer les indications et la po-

sologie. L'insuffisance grave d'un appareil ou organe, l'existence antérieure d'une intolérance aux agents chimiothérapiques en général, sulfamidiques en particulier, constituent des contre-indications formelles.

5° A côté de cette détermination rigoureuse des indications et contre-indications, une surveillance étroite pendant le traitement réduira la fréquence et la gravité des accidents de la sulfamidothérapie, et donnera à cette médication la large place qui lui revient en chimiothérapie antibactérienne.

Vu : *Le Doyen,*
TIFFENEAU

Vu : *Le Président de Thèse,*
TIFFENEAU

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. Roussy.

RENSEIGNEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES

- Accivile D.* — Ricerche sperimentali sull'azione dei preparati sulfanilamidici sull'apparato genitale femminile. Atti Soc. ital. ostet. ginec. XXX : 144-147, 1939.
- Alder A., Markoff N.* — Die Therapie mit Sulfonamidstoffen sulfanilamide therapy. J. Pediatr. XII : 605-609, 1938.
- Amirian A.-H.* — Action des sulfamides sur le foie. Thèse de Paris, 1939.
- Antopol W., Applebaum I., Goldman L.* — Two cases of acute hemolytic anemia with auto-agglutination following sulfanilamide therapy. J.A.M.A. CXIII : 488-489, 1939.
- Archer H.-E., Discombe G.* — Sulphaemoglobinaemia; its cause and prevention, with special reference to treatment with sulphanilamide. Lancet II : 432-435, 1937.
- Bannick E.-G., Brown A.-E., Forster F.-P.* — Therapeutic effectiveness and toxicity of sulfanilamide and several related compounds. J.A.M.A. CXI : 770-777, 1938.
- Barbellion P., Torrès-Léon F.* — Action des sulfamides sur la spermatogénèse. Bull. Soc. franç. d'Urol. : 155-161, 1938.
- Barbellion P.* — Avantages et inconvénients des sulfamides. XXXVIII^e Congr. Assoc. franç. Urol., 3-8 oct. 1938.
- Barbellion P., Nicolaidis G.* — Action des sulfamides sur l'organisme et notamment sur le sang. — Rev. gén. clin. thérap. LII : 657-660, 1938.
- Barbier, Piquet.* — Trois cas d'éruption dues aux sulfamides. Soc. Méd. hôp. Lyon, 2 5avril 1939.

Barlow O.-W. — Relative toxicities and therapeutic values of three chemotherapeutic agents of sulphonamide type. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* XXXVII : 315-318, 1937.

Benard H., Merklen F.-P., Pequignot H. — Septicémie pneumococcique mortelle avec iridochoroïdite métastasique, endocardite tricuspидienne latente et méningite terminale; essai de traitement par le para-aminophénylsulfamido-pyridine à très fortes doses, déglobulisation massive consécutive. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.* LV : 336-339, 1939.

Bensley E.-H., Wilen B. — Delayed excretion of sulphanilamide in case of pneumonia with renal failure. *Canad. Med. Assoc. J.* XLI : 184-185, 1939.

Berg S., Holtzman. — Fatal granulocytopenia following sulfanilamide therapy. *J.A.M.A.* CX : 3»0-3»1, 1938.

Bigler J.-A., Clifton W.-M., Werner M. — Leukocyte response to sulfamide therapy. *J.A.M.A.* CX : 343-349, 1938.

Bigler J.-A., Haralambie J.-Q. — Sulfanilamide and related compounds; review of literature. *Am. J. Dis. Child.* LVII : 1110-1167, 1929.

Bigler J.-A., Werner M. — Cyanosis from use of sulfanilamide. *Am. J. Dis. Child.* LVII : i338-i342, 19à9.

Blechmann G., François R.-C. — Fièvre éruptive (dengue, rougeole, rubéole?)... En réalité, toxicodermie médicamenteuse complexe (arsenic pentavalent et dérivé sulfamidique). *Arch. méd. enf.* XLI : 450-457, 1938, et *Bull. Soc. Péd.* XXXVI : 51-61, 1938.

Bordes. — Chimiothérapie et photosensibilisation. *Bull. Mens. Soc. Méd. mil. franç.* XXXII : 193-195, 1938.

Borst J.-G.-G. — Death from agranulocytosis after treatment with prontosil flavum. *Lancet* II : 1519-1520, 1937.

- Brankel O.* — Schwere Schleimhautveränderungen der oberen Luftwege nach Applikation von Uliron. Arch. Ohren, Nasen, Kehlkopfh. CXLX : 150-153, 1938.
- Bucy P.-C.* — Toxic optic neuritis resulting from sulfanilamide. J.A.M.A. CIX : 1007-1008, 1937.
- Buttle G.A.H.* — Pharmacology of sulphanilamide group of drugs. Brit. Med. J. II : 2,9-273, 1939.
- Campbell D., Morgan T.-N.* — Cyanosis caused by sulphonamide compounds. Lancet II : 123-127, 1939.
- Carroll G., Pike G.* — Complete anuria due to crystalline concretions following the use of sulfapyridine in pneumonia. J.A.M.A. CXIV : 411-412, 1940.
- Cleveland D.-E.-H.* — Varioliform eruption from sulfanilamide. Arch. Dermat. Syph. XXXIX : 693-695, 1939.
- Cline E.-W.* — Acute yellow atrophy of liver following sulfanilamide medication. J.A.M.A. CXI : 2384-2385, 1939.
- Colebrook L., Kenney M.* — Treatment of human puerperal infections, and of experimental infections in mice with prontosil. Lancet I : 1279, 1936.
- Cordonnier V.* — Résultats expérimentaux au sujet des produits organo-soufrés. Bull. Soc. franç. dermat. syph. XLV : 1724-1728, 1938.
- Corr P., Root R.-N.* — Death from granulocytopenia after sulfanilamide therapy. J.A.M.A. CXII : 1939-1940, 13 mai 1939.
- Cutler I.-L., Crane E.-J.* — Agranulocytosis caused by sulfanilamide; report of covered case. New Engl. J. Med. CCXXI : 231-233, 1939.
- Dalimier R.* — Réactions d'intolérance acquise aux dérivés sulfamidés à la suite d'une grippe bénigne. Bull. Mém. Soc. Méd. Paris CXLII : 34-36, 1938.

- Danziger L.* — Delayed toxic reaction to sulfanilamide, case report. Bull. John Hopkins Hosp. LXIII : 340-344, 1938.
- Davis E.* — Dermatitis and stomatitis in pneumonia treated with M. and B. 693. Lancet I : 1042, 1939.
- Dejean, Roux.* — Contracture bilatérale de l'accommodation par abus de sulfamides. Soc. d'Ophthalm., 23 déc. 1939.
- Discombe G.* — Sulphaemoglobinaemia following sulphanilamide treatment. Lancet I : 626-627, 1937.
- Doukan G.* — Résultats et accidents de 15 traitements par les dérivés organo-soufrés. Bull. Soc. franç. dermatol. XLV : 352-364, et Bull. Méd. LII : 237-244, 1938.
- Dozzi D.-L.* — Transient nodal rhythm following use of sulphanilamide. Am. J. Med. Sc. CXCv : 771-773, 1938.
- Dubost P., Durel P.* — Pathogénie de la cyanose observée au cours de la chimiothérapie antibactérienne par les dérivés organiques du soufre. Ann. de Méd. XLVI : 16-78. 1939.
- Durel P., Ratner V.* — Etude physiologique et histologique de la spermatogénèse chez le cobaye après administration de di-(p-acétylamino-phényl) sulfone : 1399 F. Bull. Soc. franç. dermat. XLV : 948-953, 1938.
- Durel J.* — Que doit-on penser de l'action des sulfamides sur les spermatozoïdes. La Médecine XIX : 821-829. 1938.
- Engelhardt W., Datz B.* — Lähmungserscheinungen bei Tauben nach Beendigung der Disseptalverfütterung durch zusätzliche Muskelarbeit. -Dermat. Woch. CVII : 1301-1305, 1938.
- Fernet P., Durel P., Dubost P., Pellerat J.* — Sur la pathogénie de la cyanose déterminée par les antibactériens dérivés organiques du soufre. Bull. Soc. franç. dermat. XLV : 1709-1715, 1938.
- Figarella J., Stefanaggi.* — Les accidents de la sulfamidothérapie en gynécologie. Marseille Méd. I : 594-600, 1939.

Fisher J.-H., Gilmour J.-R. — Encephalomyelitis following administration of sulphanilamide with note on histological findings. *Lancet* II : 311-305, 1939.

Fitzgibbon P., Silver B. — Toxic necrosis of liver following use of sulfanilamid. *California et West Med.* L : 123-125, 1939.

Fitz-Hugh T. — Sensitivity reactions of the blood and bone marrow to certain drugs. *J.A.M.A.* CXI : 1643-1647, 1938.

Fourneau E., Trefouel J., Nitti F., Bovet D. — Chimiothérapie des infections streptococciques par les dérivés du p-aminophénylsulfamide. *C. R. Soc. Biol.* CXXII : 258, 1936.

Frank L.-J. — Dermatitis from sulfanilamide. *J.A.M.A.* CIX : 1011-1012, 1937.

Frost L.-D.-B. — Sulphaemoglobinaemia following antistreptococcal chemotherapy. *Lancet* I : 510, 1937.

Garvin C.-F. — Toxic hepatitis due to sulfanilamide. *J.A.M.A.* CXI : 2283-2285, 1938.

Germain A., Gautron G., Morand P. — A propos de la cyanose observée au cours de la sulfamidothérapie. *Soc. Méd. Hôp.*, 24 novembre 1939.

Gertler W. — Leberparenchymschädigung nach Verabreichung von Prontosil bei chronisch-rezidivierendem Erysipel. *Dermat. Woch.* CVI : 725-729, 1938.

Goodman M.-H., Lévy C.-S. — Development of cutaneous eruption (toxicodermatosis) during administration of sulfanilamide ;report of 2 cases. *J.A.M.A.* CIX : 1009-1011, 1937.

Gordowski A.S. — Etude comparative de la résorption du para-aminophényl-sulfamide ou 1162 Fourneau et de son élimination après administration par voie buccale et par voie rectale. Thèse de Paris, 1938.

Goulias M. — Contribution à l'étude thérapeutique des organosoufrés du type sulfamide. Thèse de Bordeaux, 1938-1939.

- Greene C.-H., Hotz R.* — Liver and biliary tract. review for 1938. Arch. Int. Med. LXIII : 778-808, 1939.
- Greenthal R.-M.* — Acute hemolytic anemia developing during streptococcic sepsis; report of a case in which sulfanilamide was given after anemia had developed. J.è Pediat. XII : 517-521, 1938.
- Gross P., Cooper F.-B., Lewis M.* — Urinary concretions caused by sulfapyridine. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. XL : 448-449, et Urol. Cutan. Rev. XLIII : 299-302, 1939.
- Groos P., Cooper F.-B., Lewis M.* — Fate of urinary calculi caused by administration of sulfapyridine. Urol. Cutan. Rev. XLIII : 439-411, 1939.
- Hagebusch O.-E.* — Necropsies of 4 patients following administration of elixir of sulfanilamide Massengill. J.A.M.A. CIX : 1537-1539, 1937.
- Hageman P.-O.* — Toxicity of sulfanilamide. Proc. Soc. exp. Biol. Med. XXXVII : 119, 1937.
- Hanns A., Mangeney L.* — Néphrite par rubiazol. Strasbourg Méd. XCVII : 148-149, 1937.
- Harvey A.-M., Janeway C.-A.* — Development of acute hemolytic anemia during administration of sulfanilamide (para-amino-benzenesulfonamide). J.A.M.A. CIX : 12-16, 1937.
- Hawking F.* — Pharmacological actions of sulphanilamide. Lancet II : 1019, 1937.
- Heckel N.-J., Hori C.-G.* — Effect of sulphanilamide upon spermatogenesis in man. Am. J. Med. Sc. CXCVIII : 347-348, 1939.
- Hinzpeter H.* — Uliron und Ulironeuritis. Zentralbl. f. Gynäk. LXII : 2052-2053, 1938.
- Hogan B.-W., Mac Namara P.-J.* — Psychosis precipitated by sulfanilamide. U.S. Nav. Med. Bull. XXXVI : 60-61, 1938.

- Hullstrung H., Krause F.* — Polyneuritis nach sulfonamidhaltigen Verbindungen bei Menschen und Tauben. Deutsch. Med. Woch. LXIV : 114-116, 1938.
- Janbon M., Bigonnet J., Rabejac J. (Mlle).* — Angine agranulocytaire d'évolution suraiguë au cours d'une urétrite gonococcique traitée par un sulfamide. Soc. Sc. Med. Biol. Montpellier, 31 mars 1939.
- Janet J.* — Note relative à la vente libre des dérivés sulfoconjugués, adressée au Conseil supérieur d'Hygiène. Bull. Soc. franç. Urol. : 94-97, 1938.
- Janet J.* — A propos de la vente libre des dérivés sulfoconjugués. Ann. mal. ven. XXXIII : 297-300, 1938.
- Janet J.* — Quelques cas de mort par les sulfamides. XXXVIII^e Congr. Asoc. franç. Urol., 3-8 oct. 1938.
- Janet J.* — Les sulfamides. Leurs indications, leurs dangers. J. de méd. chir. prat. CIX : 617-627, 1938.
- Jaubert A., Motz C.* — Action inhibitrice de certains dérivés organiques du soufre sur la spermatogénèse de l'homme. Bull. Soc. franç. d'Urol. : 60-64, 1938.
- Jausion H., Fautrel, Champsaur.* — Essai d'interprétation expérimentale des accidents cutanés chimiothérapiques. V^e Congr. Dermatol. Langue Fse Lyon, 19-21 juil. 1934.
- Jausion H.* — Auto-ouvro-thérapie et substance d'Oriel dans la prévention et la cure des accidents médicamenteux. Soc. Méd. Chir. Hôp. Libres, 3 février 1936.
- Jennings G.-H., Southwell-Sander G.* — Anaemia and agranulocytosis during sulphanilamide therapy. Lancet II : 889-901, 1937.
- Johnston E.-D.* — Granulocytopenia following sulfamid compounds administration. Lancet II : 1044-1047, 1938.
- King F.-H., Leslie A.* — Oxygen saturation of arterial blood in cyanosis from sulfanilamide. J.A.M.A. CX : 2069, 1938.

- Kohn S.-E.* — Acute hemolytic anemia during treatment with sulfanilamide. J.A.M.A. CIX : 1005-1006, 1937.
- Koletsky S.* — Fatal hemolytic anemia following administration of sulfanilamide. J.A.M.A. CXIII : 291-294, 1939.
- Kracke R.-R.* — Relation of drug therapy to neutropenic states. J.A.M.A. CXI : 1255-1259, 1938.
- Kranz H.* — Ulironschäden des Nervensystems. Ztschr. ges. Neurol. Psych. CLXV : 269-272, 1939.
- Lacassegue J., Massia C.-M.* — Sulfamides et spermatogénèse. Bull. Soc. franç. dermat. syph. (réunion dermatol., Lyon) XLVI : 450-452, 1939.
- Lagrange H., Laudat M.* — Myopie spasmodique transitoire, accident de la médication organique soufrée. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. LV : 883-885, 1939.
- Lavenant.* — Des avantages et des inconvénients des para-amino-benzènes sulfamides. Soc. Méd. Paris. 11 fév. 1938.
- Lee H.-M., Anderson R.-C., Chen K.-K.* — Passage of sulfanilamide from mother to fetus. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. XXXVIII : 366, 1938.
- Lemke R.* — Ueber Neuritis nach Ulironmedikation. Munch. Med. Woch. LXXXV : 452-453, 1938.
- Le Roy des Barres (Mme R.).* — Les rhumatismes de la chimiothérapie. Thèse de Paris, 1935.
- Levaditi C., Vaisman A.* — Dérivés benzéniques sulfamidés et spermatogénèse. Etude expérimentale. C. R. Soc. Biol. CXXVIII : 352-355, 1938.
- Levent R.* — Les accidents du traitement sulfamide. Gaz. des Hôp. CXII : 598-600, 1939.
- Lilienthal W.* — Die Behandlung der männlichen und weiblichen Gonorrhoe mit den Chemotherapeutike Disepthal

(Uliron) und Diseptal B., *Dermat. Woch.* CVII : 833-840, 1938.

Lockwood J.-S., Coburn A.-F., Stokinger H.-E. — Studies on the mechanism of the action of sulfanilamide; the bearing of the character of the lesion on the effectiveness of the drug. *J.A.M.A.* CXI : 2259-2264, 1938.

Long P.-H., Bliss E.-A. — The clinical and experimental use of sulfanilamide, sulfapyridine and allied compounds. 319 pp. Mac Million, éd., 1939.

Long P.-H., Bliss E.-A., Freinstone W.-H. — Mode of action, clinical use and toxic manifestations of sulfanilamide; further observation. *J.A.M.A.* CXII : 115-121, 1939; 457, 1939.

Loveman A.-B., Simon F.-A. — Fixed eruption and stomatitis due to sulfanilamide. *Arch. Dermat. Syph.* XL : 29-34, 1939.

Marshall E.-K. Jr., Cutting W.-C., Emerson K. Jr. — Toxicity of sulfanilamide. *J.A.M.A.* CX : 252-257, 1938.

Martin R., Delaunay A. — Incidents et accidents de la thérapeutique par les dérivés organiques du soufre (1162 F, 1399 F, etc.). *Ann. Méd. Chir.* III : 105-116, 1938.

Masson. — A propos des sulfamidés, quelques réflexions. *Scalpel* XCII : 1679, 23 déc. 1939.

Michel P.-J., Pellerat, Lugand A. — Un cas d'ictère avec profondes perturbations sanguines au cours de la thérapeutique par le daganan chez une fillette atteinte de vulvite gonococcique. *Bull. Soc. franç. dermat. (réun. dermat., Lyon)*, XLVI : 235-238, 1939.

Molitor H., Robinson H. — Acute, cumulative and chronic toxicity of 2-sulfanilyl-aminopyridine and di (p-acetylaminophenyl)-sulfone. *Arch. internat. pharm. therap.* LXII : 281-294, 1939.

- Montel L.-R. — Intolérance aux dérivés sulfamidés. Rev. méd. franç. d'Extrême-Orient XVI : 444, 1938.
- Moradi H. — Sulfamides, élimination et action sur le rein. Thèse de Paris, 1939.
- Mourquand G., Edel V. (Mme), Tite, Dauvergne. — Syndrome scorbutiforme dans l'intoxication expérimentale par les sulfamidés. Soc. Méd. Hôp. Lyon, 18 avril 1939.
- Mull J.-W., Smith J.-T. — Effect of sulfanilamide on oxygen capacity of blood. J.A.M.A. CX : 439-440, 1938.
- Myers G.-B., Vonder Heide E.-C., Balcerski M. — Exfoliative dermatitis sulfanilamide. J.A.M.A. CIX : 1983-1984, 1937.
- Myhre H. — Agranulocytose consécutive à l'usage de la sulfamide. Acta Med. Scand. XCIX : 614-620, 1939.
- Nandi G. — Unusual complication (pain and effusion in knee joints) after prontosil administration Calcutta Med. J. XXXIV : 121, 1938.
- Newman B.-A., Sharlit H. — Sulfanilamide : photosensitizing agent of skin. J.A.M.A. CIX : 1036-1037, 1937.
- Nicolaidis J. — Les sulfamides. Leur action sur le sang. Thèse de Paris, 1938.
- Nissen, Roesgaard. — Les hématuries dans le traitement par M et B 693. Norsk. Med. II : 2461-2465, 1939.
- Noun M.-H. — Erosions of oral mucosa and urticaria of body following small doses of sulfanilamide. Arch. Dermat. Syph. XXXVII : 1044-1045, 1938.
- Oesterlin M. — Chemotherapie, Ergebnisse, Probleme und Arbeitsmethoden. 359 pp., 39 ill., Brunswick, 1939.
- Ornsteen A.-M., Furst W. — Peripheral neuritis due to sulfanilamide. J.A.M.A. CXI : 2103-2104, 1938.

- Ottenberg R., Fox C.-L. Jr.* — Explanation for cyanosis of sulphanilamide therapy. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* XXXVIII : 479-481, 1938.
- Palazzoli M., Nitti F., Bovet D., Levinson M.* — Recherches expérimentales concernant l'action du p-aminophényl-sulfamide sur la spermatogénèse du lapin. *C. R. Soc. Biol.* CXXVIII : 261-263, 1938.
- Paton J.-P.-J., Eaton J.-C.* — Sulphaemoglobinaemia and methaemoglobinaemia following administration of p-amino-benzene-sulphonamide. *Lancet* I : 1159-1162, 1937.
- Pautrier L.-M., Laugier P.* — Chimiothérapie de la blennorragie masculine. *Ann. mal. vén.* XXXIII : 267-271, 1938.
- Pautrier L.-M., Woringer F., Boy J., Laugier P.* — A propos de l'action des produits organo-soufrés sur la spermatogénèse. *Bull. Soc. franç. Dermatol.* XLV : 953-956, 1938.
- Pearson H.-E.-S.* — Fatal agranulocytosis after sulphanilamide treatment. *Brit. Med. J.* I : 1031-1032, 1939.
- Pearson M.-M., Burnstine M.-D.* — Psychoses precipitated by sulfanilamide; report of 2 cases. *Internat. Clin.* III : 246-248, 1939.
- Radais.* — Sur l'inscription, sur les tableaux, des substances vénéneuses, de divers produits chimiques utilisés en chimiothérapie anti-bactérienne présenté au nom de la Commission de la Blennorragie. *Bull. Acad. Méd.* CXX : 266-267, 1938.
- Radermecker (Mme).* — Polynévrite consécutive à un traitement d'ulirone. *J. belge neurol. psych.* XXXIX : 349-356, 1939.
- Rathery F., Duperrat, Maschas.* — Anurie et infarctus tubaire après injection de sulfamide. *Bull. Mém. Soc. méd. Hôp.* LV : 543-355, 1939.

- Ravel V.-M., Curtis W.-R.* — Hematuria and abdominal pain associated with sulfapyridine. *Southwestern Med.* XXIII : 264-265, 1939.
- Ravid Chesner.* — Un cas mortel d'anémie hémolytique et d'urémie néphrétique consécutif à l'administration de sulfapyridine. *Am. J. Med. Sc.* CXCIX : 380-385, 1940.
- Ravina A.* — Indications et accidents du para-amino-phényl-sulfamide. *Presse Méd.* XLVI : 332-336, 1938.
- Restoueix.* — Mort subite au cours d'un traitement par le septonolix. *Bull. Spc. franç. Urol.* : 258-261, 1938.
- Rimington C.* — Porphyrinuria following sulphanilamide : sulphanilamide dermatitis. *Lancet* I : 770-776, 1938.
- Rimington C., Hemmings A.-W.* — Porphyrinuric action of drugs related to sulphanilamide. Comparaison with reported toxicity, therapeutic efficiency and causation of methaemoglobinaemia. Definition of structure responsible for porphyrinuric action. *Biochem J.* XXXIII : 960-977, 1939.
- Roch M., Martin E., Neeser J.* — Syndrome neurologique, simulant la sclérose latérale amyotrophique, provoqué par un médicament sulfamidé. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.* LV : 885-887, 1939.
- Rogers E.-B.* — Sensitization reaction to sulfanilamide. *J.A.M.A.* CXI : 2290-2291, 1938.
- Rosenblum P. et A.-H.* — Severe hemolytic anemia due to sulfanilamide; report of a case. *Arch. Pediat.* LV : 511-512, 1938.
- Sailer S.* — Subacute bacterial endocarditis treated with sulphanilamide resulting in granulocytopenia and death. *Am. J. Clin. Path.* IX : 269-278, 1939.
- Salvin M.* — Hypersensitivity to sulfanilamide. *J.A.M.A.* CIX : 1038-1039, 1937.

- Santo E.* — Über eine schwere Erkrankung des Rückenmarkes nach Ulironbehandlung einer Gonorrhoe. Frankf. Ztschr. Path. LIII : 105-119, 1939.
- Saphirstein H.* — Hepatitis and toxic erythema with desquamation due to sulfanilamide. Urol. Cutaneous Rev. XLII : 101-102, 1938.
- Schachter-Nancy M.* — Les polynévrites sulfamidiques. Gaz. des Hôp. CXI : 1609-1612, 1938.
- Schlesinger R., Mitchell W.-L. Jr.* — Sulfanilamide eruption; study of patients with morbilliform rash and of their subsequent reactions. Am. J. Dis. Children LVI : 1256-1273, 1938.
- Schonberg I.-L.* — Purpuric and scarlatiniform eruption following sulfanilamide. J.A.M.A. CIX : 1035, 1937.
- Schwartz W.-F., Garvin C.-F., Koletsky S.* — Fatal granulocytopenia from sulfanilamide. J.A.M.A. CX : 368-370, 1938.
- Servantie L.* — Ingestion de carboxysulfamido-chrysoïdine et réaction de Marshall directe dans l'urine, le sang, le lait de femmes en travail ou en lactation. Vie Méd. XX : 263-285, 1939.
- Shecket H.-A., Price A.-E.* — Fatal granulocytopenia following administration of sulfanilamide. J.A.M.A. CXII : 823-828, 1939.
- Snapper I. et autres.* — Hematuria, renal colic and acetyl-sulfapyridine stone associated with sulfapyridine therapy. Chinese Med. J. LVI : 1-10, 1939.
- Soulie P., Moret M.* — Cyanose intense au cours d'un traitement par le di-(p-acétylaminophényl) sulfone. Bull. Mém. Soc. Hôp. LIV : 444-446, 1938.
- Southworth H.* — Hematuria, abdominal pain and nitrogen retention associated with sulfapyridine. J.A.M.A. CXII : 1820-1821, 1939.

- Spellberg M.-A.* — Toxicity of sulfanilamide; severe transient myopa following use of sulfanilamide, report of a case. Illinois Med .J. LXXV : 366-368, 1939.
- Stieglitz.* — Contribution à l'étude des accidents dus aux sulfamides. Thèse de Paris, 1939.
- Stefanaggi F.* — La chimiothérapie sulfamidée en gynécologie, considérations cliniques à propos de 107 cas. Thèse de Marseille, 1939.
- Strasser A., Singer K.* — Über Prontosil-Hämoglobinurie und andere sulfanilamid-Blutschädigungen. Med. Klin. XXXIV : 783-784, 1938.
- Tant E.* — A propos des accidents attribués au traitement par le sulfanilamide. Bruxelles Méd. XVIII : 233-235, 1937.
- Tietze A.* — Periphere Lähmungen nach Ulironbehandlung. Munch. Med. Woch. LXXXV : 332-333, 1938.
- Torrès-Léon L.* — Sulfamides et spermatogénèse. Thèse de Paris, 1938.
- Touraine A., Durel P., Baudouin A.* — Agranulocytose après para-amino-phényl-sulfamide au cours d'un traitement antiblennorragique. Bull. Soc. franç. Dermatol. XLIV : 2072-2077, 1937.
- Touraine A., Bour H.* — Etiologie générale des agranulocytoses. Bull. Soc. franç. Dermatol. XLV : 323-338, 1938.
- Tsao Y.-F., Mac Cracken M.-E., Ji Chen, P.-T. Kuo, Dale C.-L.* — Renal complications in sulfapyridine-therapy. Report of five cases with one death. J.A.M.A. CXIII : 1316-1319, 1939.
- Tzanck A.* — Significations comparables des manifestations viscérales et cutanées de la chimiothérapie. Soc. Méd. Hôp., 18 janv. 1935.
- Tzanck A., Layani F., Bachman S.* — Ictères « médiateurs » de la chimiothérapie. Soc. Méd. Hôp., 19 juin 1936.

Tzanck A., Klotz P., Negreanu A. — Néphropathie tardive post-chimiothérapie. Soc. Méd. Hôp., 12 juin 1936.

Tzanck A., Klotz H.-P. — A propos d'un cas de rhumatisme de la chimiothérapie chez un goutteux ancien. Soc. Méd. Hôp., 17 janvier 1936.

Tzanck A., Arnous J., Paillas J.-P. — Agranulocytose mortelle après administration de p-amino-benzène-sulfamidopyridine (693) à doses modérées. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. LV : 576-580, 1939.

Ulland. — Anurie dans la néphrite aiguë par « M. et B. 693 ». Décapsulation rénale bilatérale. Guérison. Nord. Méd. IV : 3882-3883, 1939.

Unshelm E. — Zur Behandlung von Kindern mit Prontosil (exanthème dans le traitement de pyurie colibacillaire du nourrisson). Arch. Kinderh. CX : 76-79, 1937.

Van Valkenburg C.-T., Kreuzwendelich von dem Borne G.-A. — Polyneuritis after uliron (dimethyldisulfanilamide) treatment. Lancet II : 889-890, 1938.

Verrière P. — Anurie au cours d'un traitement mixte sulfamine et mercure. Bull. Soc. franç. Dermat. (réun. dermat. Lyon) XLVI : 475-477, 1939.

Vigoni M. — Au sujet de l'action des dérivés sulfamidés sur la spermatogénèse. J. belge d'Urol. XI : 375-382, 1938.

Vincent G. — Réflexions sur les intoxications, les incidents dus aux sulfamides. Conclusions pratiques. Thèse Lyon, 1939-1940.

Wax W.-V. — Delayed photosensitization of skin due to sulfanilamide, case report. New-York State J. Med. XXXIX : 723-724, 1939.

Wendel W.-B. — Use of methylene blue in methemoglobine-mia from sulfanilamide poisoning. J.A.M.A. CIX : 1216, 1937.

- Wigton R.S., Johnson S.H.* — Peripheral neuritis following sulfanilyl sulfanilamide (disulfanilamide). Report of 4 cases. J.A.M.A. CXI : 1641-1642, 1938.
- Wolff L.K.* — L'action du sulfanilamide « in vitro » et « in vivo ». Bruxelles Méd. XVIII : 1506-1513, 1938.
- Wood H.* — Fatality from acute hemolytic anemia which developed during the administration of sulfanilamide. South. Med. J. XXXI : 646-648, 1938.
- Wood W.B. Jr.* — Anemia during sulfanilamide therapy. J.A.M.A. CXI : 1916-1919, 1938.
- Wyman M.H.* — Unusual reaction (hiccup) from sulfanilamide. South. Med. Surg. C : 15, 1938.
- Young C.J.* — Agranulocytosis and para-amino-benzene sulfonamides. Brit. Med. J. II : 105-106, 1937.
- Young C.J.* — Elixir of sulfanilamide-Massengill; chemical, pharmacologic, pathologic and necropsy reports. Preliminary toxicity report on diethylene glycol and sulfanilamide; special article from American Medical. J.A.M.A. CIX : 1531-1539, 1937.
- Young C.J.* — Deaths due to elixir of sulfanilamide Massengill. Report of Secretary of Agriculture submitted in response to House Resolution 352 of nov. 18 1937 and Senate Resolution 194 of nov. 16, 1937. J.A.M.A. CIX : 1985-1988, 1937.

TABLE DES MATIERES

I. — Introduction	9
II. — Les débuts de la sulfamidothérapie et l'historique de ses accidents	13
III. — Considérations générales sur la sulfamidothérapie. Mode d'action, administration, élimination des sulfamides. Fréquence et gravité des accidents.	25
IV. — Les accidents hématologiques de la sulfamidothé- rapie	37
V. — Les accidents cutanés et muqueux	49
VI. — Les accidents neuromusculaires	57
VII. — Les accidents génito-urinaires	67
VIII. — Les accidents hépatobiliaires et digestifs	79
IX. — Manifestations toxiques diverses	85
X. — Essai d'interprétation pathogénique et contre-indica- tions	91
XI. — Conclusions	97
XII. — Renseignements bibliographiques	99

